

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml otopina za injekciju, napunjena štrcaljka

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena štrcaljka (0,3 ml otopine) sadrži 1,5 mg fondaparinuksnatrija.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Otopina je bistra i bezbojna tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Prevenција venskih tromboembolijskih događaja (VTE) u odraslih osoba koje se podvrgavaju velikom ortopedskom kirurškom zahvatu na donjim ekstremitetima poput operacije frakture kuka, velike operacije koljena ili ugradnje umjetnog kuka.

Prevenција venskih tromboembolijskih događaja (VTE) u odraslih osoba koje se podvrgavaju abdominalnom kirurškom zahvatu kod kojih se procjenjuje da postoji visoki rizik nastanka tromboembolijskih komplikacija, kao što su bolesnici koji se podvrgavaju abdominalnom kirurškom zahvatu zbog tumora (vidjeti dio 5.1).

Prevenција venskih tromboembolijskih događaja (VTE) u odraslih nekirurških bolesnika za koje se procjenjuje da postoji visoki rizik nastanka VTE i koji su nepokretni zbog akutne bolesti, npr. srčane insuficijencije i/ili akutnih respiratornih bolesti i/ili akutnih zaraznih ili upalnih bolesti.

Liječenje odraslih osoba s akutnom spontanom i simptomatskom površinskom venskom trombozom donjih ekstremiteta bez prateće duboke venske tromboze (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Bolesnici koji se podvrgavaju velikom ortopedskom ili abdominalnom operativnom zahvatu

Preporučena doza fondaparinuksa je 2,5 mg jedanput na dan, primijenjeno nakon operacije supkutanim injekcijom.

Početnu dozu treba dati 6 sati po završetku operacije, pod uvjetom da je uspostavljena odgovarajuća hemostaza.

Liječenje treba nastaviti do smanjenja rizika od venske tromboembolije, obično dok bolesnik ponovno ne postane pokretan, a najmanje 5-9 dana nakon operacije. Iskustvo pokazuje da u bolesnika nakon operacije slomljenog kuka rizik od VTE postoji i dulje od 9 dana nakon operacije. U tih bolesnika treba razmotriti produljenu profilaktičku primjenu fondaparinuksa sve do 24 dodatna dana (vidjeti dio 5.1).

Nekirurški bolesnici koji su pod visokim rizikom nastanka tromboembolijskih komplikacija na temelju individualne procjene rizika

Preporučena doza fondaparinuksa je 2,5 mg jedanput na dan, primijenjeno supkutanom injekcijom. U takvih bolesnika klinički je ispitano liječenje u trajanju od 6-14 dana (vidjeti dio 5.1).

Liječenje površinske venske tromboze

Preporučena doza fondaparinuksa je 2,5 mg jedanput na dan, primijenjenog supkutanom injekcijom. Bolesnici kojima je indicirana primjena fondaparinuksa od 2,5 mg su bolesnici s akutnom, simptomatskom, izoliranom, spontanom trombozom površinske vene donjih ekstremiteta, koja zahvaća venu u dužini od barem 5 cm, a potvrđena je ultrazvukom ili nekom drugom objektivnom metodom. Liječenje treba započeti što je moguće prije nakon postavljanja dijagnoze i nakon što je isključena prateća duboka venska tromboza ili površinska venska tromboza unutar 3 cm od safeno-femoralnog ušća. Liječenje treba provoditi tijekom minimalno 30 dana do maksimalno 45 dana u bolesnika s visokim rizikom od nastanka tromboembolijskih komplikacija (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1). Bolesnicima se može preporučiti da sami primjenjuju lijek nakon što se procijeni da su voljni i sposobni to učiniti sami. Liječnici moraju pružiti jasne upute kako bolesnik može sam injicirati lijek.

- *Bolesnici koji se podvrgavaju operativnom zahvatu ili drugim invazivnim postupcima*
U bolesnika s trombozom površinske vene koji će se podvrgnuti operaciji ili nekom drugom invazivnom zahvatu, fondaparinuks, kada je to moguće, ne treba davati tijekom 24 sata prije zahvata. Fondaparinuks se može ponovo uvesti barem 6 sati nakon zahvata pod uvjetom da je postignuta odgovarajuća hemostaza.

Posebne skupine bolesnika

U bolesnika podvrgnutih operaciji, a koji su stariji od 75 godina i/ili tjelesne težine <50 kg i/ili imaju oštećenje bubrega s klirensom kreatinina 20 - 50 ml/min, treba se strogo pridržavati pravilnog trenutka primjene prve injekcije.

Prva injekcija fondaparinuksa se ne smije dati prije nego je prošlo 6 sati od završetka operativnog zahvata. Injekciju se ne smije dati ukoliko nije uspostavljena odgovarajuća hemostaza (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

- *Prevenција VTE* - fondaparinuks se ne smije primijeniti u bolesnika s klirensom kreatinina <20 ml/min (vidjeti dio 4.3). Dozu treba smanjiti na 1,5 mg jedanput na dan u bolesnika s klirensom kreatinina od 20 do 50 ml/min (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina >50 ml/min) nije potrebno smanjenje doze.
- *Liječenje površinske venske tromboze* - fondaparinuks ne treba koristiti u bolesnika s klirensom kreatinina <20 ml/min (vidjeti dio 4.3). Dozu treba smanjiti na 1,5 mg jedanput na dan u bolesnika s klirensom kreatinina od 20 do 50 ml/min (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina >50 ml/min) nije potrebno smanjenje doze. Sigurnost i djelotvornost primjene doze od 1,5 mg nije bila proučavana (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

- *Prevenција VTE* - nije potrebna prilagodba doziranja u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre fondaparinuks treba koristiti uz oprez, jer njegova primjena u toj skupini bolesnika nije ispitivana (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).
- *Liječenje površinske venske tromboze* – sigurnost i djelotvornost primjene fondaparinuksa u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre nije ispitivana, stoga se njegova primjena ne preporuča u ovoj skupini bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija - ne preporučuje se primjena fondaparinuksa u bolesnika mlađih od 17 godina zbog nedostatka podataka o sigurnosti primjene i djelotvornosti.

Osobe male tjelesne težine

- *Prevenција VTE* – bolesnici tjelesne težine <50 kg imaju povišeni rizik od nastupa krvarenja. Eliminacija fondaparinuksa se smanjuje s tjelesnom težinom. Fondaparinuks treba koristiti uz oprez u takvih bolesnika (vidjeti dio 4.4).
- *Liječenje površinske venske tromboze* – sigurnost i djelotvornost primjene fondaparinuksa u bolesnika s tjelesnom težinom <50 kg nije ispitivana, stoga se njegova primjena ne preporuča u ovoj skupini bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Način primjene

Fondaparinuks se primjenjuje dubokom supkutanom injekcijom dok bolesnik leži. Injekciju treba naizmjenično aplicirati u lijevu i desnu anterolateralnu, te lijevu i desnu posterolateralnu trbušnu stijenku. Kako bi se izbjegao gubitak lijeka, pri uporabi napunjene štrcaljke nemojte istiskivati mjehurić zraka prije injiciranja. Iglu treba uvesti cijelom dužinom okomito u nabor kože koji se drži između palca i kažiprsta; nabor kože treba držati cijelo vrijeme injiciranja.

Za dodatne upute za primjenu, rukovanje i odlaganje vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- aktivno klinički značajno krvarenje
- akutni bakterijski endokarditis
- teško oštećenje funkcije bubrega definirano kao klirens kreatinina < 20 ml/min.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Fondaparinuks je namijenjen samo za supkutanu primjenu. Ne smije se primijeniti intramuskularno.

Krvarenje

Fondaparinuks treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s povećanim rizikom od krvarenja, poput bolesnika s urođenim ili stečenim poremećajima zgrušavanja krvi (npr. s brojem trombocita <50 000/mm³), aktivnom ulcerativnom gastrointestinalnom bolešću i nedavnim intrakranijalnim krvarenjem, ili u bolesnika koji su nedavno imali operaciju mozga, kralježnice ili očiju kao i u dolje navedenim posebnim skupinama bolesnika.

- *U prevenciji VTE* - lijekovi koji mogu povećati rizik od krvarenja ne smiju se primjenjivati istodobno s fondaparinuksom. U skupinu takvih lijekova ulaze dezirudin, fibrinolitički lijekovi, antagonisti receptora GP IIb/IIIa, heparin, heparinoidi ili niskomolekularni heparin (LMWH). Kada je potrebno, treba uvesti istodobno liječenje antagonistom vitamina K, u skladu s podacima u dijelu 4.5. Ostale antitrombotične lijekove (acetilsalicilnu kiselinu, dipiridamol, sulfpirazon, tiklopidin ili klopidoogrel) kao i nesteroidne antireumatike treba primjenjivati uz oprez. Ako je istodobna primjena neophodna, potrebno je pažljivo pratiti bolesnika.
- *U liječenju površinske venske tromboze* – fondaparinuks treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji se istovremeno liječe s drugim preparatima koji povećavaju rizik od krvarenja.

Bolesnici s površinskom venskom trombozom

Prije započinjanja liječenja fondaparinuksom treba potvrditi postojanje površinske venske tromboze udaljene više od 3 cm od safeno-femoralnog ušća i isključiti istovremeno postojanje duboke venske tromboze (DVT) kompresijskim ultrazvukom ili drugom objektivnom metodom. Nema podataka o upotrebi fondaparinuksa od 2,5 mg u bolesnika s površinskom venskom trombozom i pratećom DVT ili površinskom trombozom vene unutar 3 cm od safeno-femoralnog ušća (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

Sigurnost i djelotvornost primjene fondaparinuksa od 2,5 mg nije bila ispitivana u sljedećim skupinama bolesnika: bolesnici s trombozom površinske vene nakon skleroterapije ili kao posljedicom postavljenog venskog puta, bolesnici s anamnezom tromboze površinske vene unutar posljednja 3

mjeseca, odnosno venske tromboembolije unutar posljednjih 6 mjeseci ili bolesnici s aktivnom malignom bolešću (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

Spinalna / epiduralna anestezija

Kod velikih ortopedskih kirurških zahvata, pri istodobnoj primjeni fondaparinuksa i spinalne/epiduralne anestezije ili spinalne punkcije ne može se isključiti mogućnost nastanka epiduralnih ili spinalnih hematoma koji mogu uzrokovati dugotrajnu ili trajnu paralizu bolesnika. Rizik od nastupa tih rijetkih događaja može se povećati postoperativnom uporabom trajnih epiduralnih katetera ili istodobnom primjenom drugih lijekova koji utječu na hemostazu.

Stariji bolesnici

U starijoj populaciji povećan je rizik od krvarenja. Budući da bubrežna funkcija općenito opada s dobi, stariji bolesnici mogu imati smanjeno izlučivanje i povećanu izloženost fondaparinuksu (vidjeti dio 5.2). Fondaparinuks treba koristiti uz oprez u starijih bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Osobe male tjelesne težine

- *Prevenција VTE* – bolesnici tjelesne težine <50 kg imaju povišeni rizik od nastupa krvarenja. Eliminacija fondaparinuksa se smanjuje s tjelesnom težinom. Fondaparinuks treba koristiti uz oprez u takvih bolesnika (vidjeti dio 4.2).
- *Liječenje površinske venske tromboze* – nema kliničkih podataka o primjeni fondaparinuksa u liječenju bolesnika s površinskom venskom trombozom i tjelesnom težinom <50 kg. Stoga se primjena fondaparinuksa ne preporuča u ovoj skupini bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

- *Profilaksa VTE* - poznato je da se fondaparinuks najvećim dijelom izlučuje putem bubrega. Bolesnici s klirensom kreatinina <50 ml/min imaju povećan rizik od krvarenja i treba ih liječiti uz oprez (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 5.2). Ograničeni su klinički podaci za bolesnike s klirensom kreatinina manjim od 30 ml/min.
- *Liječenje površinske venske tromboze* - fondaparinuks ne treba koristiti u bolesnika s klirensom kreatinina <20 ml/min (vidjeti dio 4.3). Dozu treba smanjiti na 1,5 mg jedanput na dan u bolesnika s klirensom kreatinina od 20 do 50 ml/min (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Sigurnost i djelotvornost primjene doze od 1,5 mg nije bila proučavana.

Teško oštećenje funkcije jetre

- *Prevenција VTE* - nije potrebna prilagodba doziranja fondaparinuksa. Međutim, treba oprezno razmotriti primjenu fondaparinuksa zbog povećanog rizika od krvarenja uslijed nedostatka faktora koagulacije u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2).
- *Liječenje površinske venske tromboze* – nema kliničkih podataka o primjeni fondaparinuksa u liječenju bolesnika s površinskom venskom trombozom i teškim oštećenjem funkcije jetre. Stoga se njegova primjena ne preporuča u ovoj skupini bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici s trombocitopenijom izazvanom heparinom

Fondaparinuks treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s anamnezom HIT-a. Djelotvornost i sigurnost primjene fondaparinuksa nisu formalno ispitivane u bolesnika s HIT-om tipa II. Fondaparinuks se ne veže na trombocitni faktor 4 i obično ne pokazuje križnu reakciju sa serumima bolesnika s trombocitopenijom induciranom heparinom (HIT) tipa II. Međutim, prijavljeni su rijetka spontana izvješća HIT-a u bolesnika liječenih fondaparinuksom.

Alergija na lateks

Štitnik za iglu na napunjenoj štrcaljki može sadržavati suhu prirodnu lateks gumu koja može izazvati alergijsku reakciju u osoba preosjetljivih na lateks.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Rizik od krvarenja povećava se istodobnom primjenom fondaparinuksa i lijekova koji mogu povećati rizik od krvarenja (vidjeti dio 4.4).

Oralni antikoagulansi (varfarin), inhibitori trombocita (acetilsalicilna kiselina), nesteroidni antireumatici (piroksikam) i digoksin ne ulaze u interakcije s farmakokinetikom fondaparinuksa. U ispitivanjima interakcija doza fondaparinuksa (10 mg) je bila veća od preporučene doze za sadašnje indikacije. Fondaparinuks nije utjecao niti na INR aktivnost varfarina, niti na vrijeme krvarenja tijekom liječenja acetilsalicilnom kiselinom ni piroksikamom, kao niti na farmakokinetiku digoksina u stanju dinamičke ravnoteže.

Nastavak liječenja drugim antikoagulantima

Ako je potrebno daljnje liječenje nastaviti heparinom ili niskomolekularnim heparinom, opće je pravilo da prvu injekciju treba dati jedan dan nakon posljednje injekcije fondaparinuksa.

Ako je potrebno daljnje liječenje antagonistom vitamina K, treba nastaviti liječenje fondaparinuksom do postizanja ciljne vrijednosti INR.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema adekvatnih podataka o primjeni fondaparinuksa u trudnica. Zbog ograničene izloženosti, rezultati ispitivanja na životinjama o utjecaju na trudnoću, embriofetalni razvoj, porod i postnatalni razvoj nisu dovoljni. Fondaparinuks se ne smije propisivati trudnicama osim kada je to nedvojbeno neophodno.

Dojenje

Fondaparinuks se izlučuje u mlijeko štakora, ali nije poznato izlučuje li se u majčino mlijeko. Ne preporuča se dojenje tijekom liječenja fondaparinuksom. Međutim, malo je vjerojatno da bi kod dojenčeta moglo doći do peroralne apsorpcije.

Plodnost

Nema raspoloživih podataka o učinku fondaparinuksa na plodnost u ljudi. Studije na životinjama ne pokazuju utjecaj na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

4.8 Nuspojave

Najčešće prijavljene ozbiljne nuspojave primjene fondaparinuksa su krvarenje (na različitim mjestima, uključujući i rijetke slučajeve intrakranijalnog/intracerebralnog i retroperitonealnog krvarenja) i anemija. Fondaparinuks treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji imaju povišeni rizik od nastanka krvarenja (vidjeti dio 4.4).

Sigurnost primjene fondaparinuksa procijenjena je u:

- 3595 bolesnika nakon velikog ortopedskog kirurškog zahvata donjih ekstremiteta liječenih do 9 dana (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml i Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 327 bolesnika nakon operacije prijeloma kuka koji su nakon početne jednotjedne profilakse liječeni tijekom 3 tjedna (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml i Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 1407 bolesnika nakon abdominalnog kirurškog zahvata liječenih do 9 dana (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml i Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 425 nekirurških bolesnika s rizikom od tromboembolijskih komplikacija liječenih do 14 dana (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml i Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)

- 10 057 bolesnika liječenih od akutnog koronarnog sindroma nestabilne angine (engl. *unstable angina*, UA) ili infarkta miokarda bez elevacije ST-spojnice (engl. *non-ST segment elevation myocardial infarction*, NSTEMI) (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 6036 bolesnika liječenih od akutnog koronarnog sindroma infarkta miokarda s elevacijom ST-spojnice (engl. *ST segment elevation myocardial infarction*, STEMI) (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 2517 bolesnika liječenih od venske tromboembolije (VTE) i liječenih fondaparinuksom prosječno 7 dana (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml i Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Te nuspojave treba interpretirati u kirurškom i medicinskom kontekstu indikacija. Profil štetnih događaja prijavljen u sklopu programa za akutni koronarni sindrom u skladu je s nuspojavama primijećenim u sklopu profilakse za VTE.

Nuspojave su navedene u nastavku prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalosti su definirane na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Klasifikacija organskih sustava MedDRA	često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
<i>Infekcije i infestacije</i>			postoperativne infekcije rane
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	anemija, postoperativno krvarenje, uterovaginalno krvarenje*, hemoptiza, hematurija, hematoma, krvarenje desni, purpura, epistaksa, gastrointestinalno krvarenje, hemartroza*, krvarenje oka*, modrice*	trombocitopenija, trombocitemija, poremećaji trombocita, poremećaj koagulacije	retroperitonealno krvarenje*, krvarenje jetre, intrakranijalno/ intracerebralno krvarenje*
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>			alergijska reakcija (uključujući vrlo rijetke prijave angioedema, anafilaktoidnih/ anafilaktičkih reakcija)
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>			hipokalijemija, povišene razine neproteinskih dušičnih tvari (nnp) ^{1*}
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>		glavobolja	anksioznost, konfuzija, omaglica, somnolencija, vrtoglavica
<i>Krvožilni poremećaji</i>			hipotenzija
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja</i>		dispneja	kašalj
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>		mučnina, povraćanje	bol u abdomenu, dispepsija, gastritis, konstipacija, proljev
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>		odstupanja u testovima funkcije jetre, povišena razina jetrenih enzima	bilirubinemija
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		eritematozni osip, pruritus	

Klasifikacija organskih sustava MedDRA	često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		edemi, periferni edemi, bol, vrućica, bol u prsištu, sekrecija iz rane	reakcija na mjestu injiciranja, bolovi u nogama, umor, navale crvenila, sinkopa, navale vrućine, genitalni edem

⁽¹⁾ Npn označava neproteinske dušične spojeve poput ureje, mokraćne kiseline, aminokiseline itd.

* Nuspojave su se pojavile pri višim dozama 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml i 10 mg/0,8 ml.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Fondaparinuks u dozama višim od preporučene sheme doziranja može povećati rizik od krvarenja. Nema poznatog antidota za fondaparinuks.

Predoziranje povezano s komplikacijama krvarenja zahtijeva prekid liječenja i potragu za osnovnim uzrokom. Treba razmotriti primjereno liječenje poput kirurške hemostaze, nadomještanja krvi, transfuzije svježe plazme i plazmafereze.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antitrombotici.
ATK oznaka: B01AX05

Farmakodinamički učinci

Fondaparinuks je sintetski i selektivni inhibitor aktiviranog faktora X (Xa). Antitrombotsko djelovanje fondaparinuksa rezultat je selektivne inhibicije faktora Xa preko antitrombina III (AT III). Selektivnim vezanjem na AT III, fondaparinuks pojačava (oko 300 puta) prirodnu neutralizaciju faktora Xa antitrombinom III. Neutralizacija faktora Xa prekida kaskadu zgrušavanja krvi, te sprječava i stvaranje trombina i razvoj tromba. Fondaparinuks ne inaktivira trombin (aktivirani faktor II) i nema učinka na trombocite.

Pri dozi od 2,5 mg fondaparinuks ne utječe na rutinske testove koagulacije, poput aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (APTV), aktiviranog vremena zgrušavanja, protrombinskog vremena (PV)/internacionalnog normaliziranog omjera (INR) u plazmi, kao niti na vrijeme krvarenja i fibrinolitičko djelovanje. Međutim, zaprimljeni su i rijetki, pojedinačni izvještaji o produženju vrijednosti APTV-a.

Fondaparinuks obično ne pokazuje križnu reakciju sa serumima bolesnika s heparinom induciranom trombocitopenijom (HIT). Ipak, zaprimljena su rijetka spontana izvješća o HIT-u u bolesnika liječenih fondaparinuksom.

Klinička ispitivanja

Prevenција venskih tromboembolijskih događaja (VTE) u bolesnika nakon velikih ortopedskih operacija donjih ekstremiteta, koji su liječeni do 9 dana

Klinički program za fondaparinuks dizajniran je s ciljem da dokaže djelotvornost fondaparinuksa u prevenciji venskih tromboembolijskih događaja (VTE), tj. proksimalne i distalne duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) u bolesnika nakon velikih ortopedskih operacija donjih ekstremiteta poput prijeloma kuka, velike operacije koljena ili ugradnje umjetnog kuka. Više od 8000 bolesnika (prijelom kuka – 1711, ugradnja umjetnog kuka – 5829, velika operacija koljena – 1367) ispitivano je u kontroliranim kliničkim ispitivanjima faze II i III. Fondaparinuks u dozi od 2,5 mg jednom na dan s početkom 6-8 sati nakon operacije uspoređivao se s enoksaparinom 40 mg jednom na dan s početkom 12 sati prije operacije, ili 30 mg dvaput na dan s početkom 12-24 sata nakon operacije.

U skupnoj analizi tih studija, fondaparinuks je u preporučenoj shemi doziranja u usporedbi s enoksaparinom bio povezan sa značajnim smanjenjem (54% - [95% CI, 44 %; 63%]) stope VTE promatrano do 11 dana nakon operacije, bez obzira na vrstu operacije. Većina događaja mjere ishoda dijagnosticirana je prethodno planiranom venografijom i obuhvaćala je uglavnom distalnu DVT, no i incidencija proksimalne DVT je bila značajno smanjena. Incidencija simptomatskih VTE, uključujući PE nije se značajno razlikovala između skupina.

U ispitivanjima fondaparinuksa u usporedbi s 40 mg enoksaparina jednom na dan s početkom 12 sati prije operacije, veliko krvarenje zabilježeno je u 2,8% bolesnika koji su primali preporučenu dozu fondaparinuksa, u odnosu na 2,6% koji su primali enoksaparin.

Prevenција venskih tromboembolijskih događaja (VTE) u bolesnika nakon operacije prijeloma kuka, koji su nakon početne jednodnevne profilakse liječeni do 24 dana

U randomiziranom dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju, 737 bolesnika liječeno je fondaparinuksom 2,5 mg jednom na dan tijekom 7 +/- 1 dana nakon operacije prijeloma kuka. Na kraju tog razdoblja, 656 bolesnika randomizirano je da u sljedećih 21 +/- 2 dana prima ili fondaparinuks 2,5 mg jednom na dan ili placebo. Fondaparinuks je omogućio značajno smanjenje ukupnog broja VTE u usporedbi s placebom [3 bolesnika (1,4%) prema 77 bolesnika (35%)]. Većina (70/80) zabilježenih VTE bili su venografski detektirani asimptomatski slučajevi DVT. Fondaparinuks je također omogućio značajno smanjenje broja simptomatskih VTE (DVT i/ili PE) [1 (0,3%) naspram 9 (2,7%) bolesnika] uključujući dva slučaja plućne embolije sa smrtnim ishodom u skupini na placebo. Velika krvarenja, sva na mjestu kirurške rane i bez smrtnog ishoda, zabilježena su u 8 bolesnika (2,4%) liječenih fondaparinuksom, u usporedbi s 2 bolesnika (0,6%) na placebo.

Prevenција venskih tromboembolijskih događaja (VTE) u bolesnika nakon abdominalnog kirurškog zahvata za koje se procjenjuje da su pod povećanim rizikom od tromboembolijskih komplikacija, npr. bolesnici koji se podvrgavaju abdominalnom kirurškom zahvatu zbog tumora

U dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju, 2927 bolesnika randomizirano je ili u skupinu koja je primala fondaparinuks 2,5 mg jednom na dan ili dalteparin 5000 i.j. jednom na dan, uz jednu injekciju od 2500 i.j. prije operacije i prvu postoperativnu dozu od 2500 i.j., tijekom 7±2 dana. Kirurški zahvati bili su uglavnom na debelom crijevu/rektumu, želucu, jetri i žučovodu ili je bila izvedena kolecistektomija. 69% bolesnika operirano je zbog tumora. U studiju nisu bili uključeni bolesnici koji su podvrgnuti urološkom (osim bubrega), ginekološkom, vaskularnom niti laparoskopskom operativnom zahvatu.

U ovoj studiji incidencija ukupnih VTE bila je 4,6% (47/1027) u skupini koja je dobivala fondaparinuks, u odnosu na 6,1% (62/1021) u skupini koja je dobivala dalteparin: smanjeni omjer vjerojatnosti izloženosti [95% CI] = -25,8% [-49,7%; 9,5%]. Razlika između skupina u ukupnom broju VTE, koja nije statistički značajna, uglavnom je nastala zbog manjeg broja asimptomatskih distalnih DVT. Incidencija simptomatskih DVT bila je slična u obje skupine: 6 bolesnika (0,4%) u skupini koja je dobivala fondaparinuks, u odnosu na 5 bolesnika (0,3%) u skupini na dalteparinu. U velikoj podskupini bolesnika operiranih zbog tumora (69% svih bolesnika) stopa VTE bila je 4,7% u skupini koja je dobivala fondaparinuks u odnosu na 7,7% u skupini koja je dobivala dalteparin.

Veliko krvarenje zabilježeno je u 3,4% bolesnika u skupini koja je dobivala fondaparinuks te u 2,4% bolesnika u skupini koja je dobivala dalteparin.

Prevenција venskih tromboembolijskih događaja (VTE) u nekirurških bolesnika s visokim rizikom od tromboembolijskih komplikacija zbog ograničene pokretljivosti u akutnoj fazi bolesti

U randomiziranom dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju, 839 bolesnika primalo je ili fondaparinuks 2,5 mg jednom na dan ili placebo tijekom 6 – 14 dana. U ovu studiju bili su uključeni akutno bolesni nekirurški bolesnici, stari ≥ 60 godina, za koje se očekivalo da će morati ležati barem 4 dana, a koji su hospitalizirani zbog kongestivnog zatajenja srca (NYHA stupanj III/IV) i/ili akutne bolesti dišnog sustava i/ili akutne zarazne ili upalne bolesti. Fondaparinuks je značajno smanjio ukupan broj VTE u usporedbi s placebom [18 bolesnika (5,6%) u odnosu na 34 bolesnika (10,5%)]. U većini slučajeva radilo se o asimptomatskoj DVT. Fondaparinuks je također značajno smanjio broj slučajeva plućne embolije sa smrtnim ishodom [0 bolesnika (0,0%) prema 5 bolesnika (1,2%)]. Veliko krvarenje zabilježeno je u jednog bolesnika (0,2%) u svakoj skupini.

Liječenje bolesnika s akutnom spontanom i simptomatskom površinskom venskom trombozom bez prateće duboke venske tromboze (DVT)

Randomizirano, dvostruko-slijepo kliničko ispitivanje (CALISTO) uključilo je 3002 ispitanika s akutnom simptomatskom, izoliranom, spontano nastalom trombozom površne vene donjih ekstremiteta, u dužini barem 5 cm, a potvrđene kompresijskim ultrazvukom. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici s pratećom DVT ili trombozom površne vene unutar 3 cm od safeno-femoralnog ušća. Isključeni su i bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre, teškim oštećenjem funkcije bubrega (kreatinin klirens <30 ml/min), malom tjelesnom težinom (<50 kg), aktivnom malignom bolešću, simptomatskom PE ili anamnezom nedavno preboljele DVT/PE (<6 mjeseci), trombozom površinske vene (<90 dana), ili pak trombozom površinske vene kao posljedicom skleroterapije ili postavljenog venskog puta ili koji su imali povišeni rizik od krvarenja.

Ispitanici su randomizirani u skupinu koja je primala fondaparinuks 2,5 mg jednom na dan ili placebo tijekom 45 dana, uz primjenu elastičnih čarapa, analgetike i/ili topikalne NSAR. Praćenje je organizirano tijekom 77 dana. U ispitivanju je sudjelovalo 64% žena, s prosjekom godina 58, a 4,4% ispitanika je imalo klirens kreatinina <50 ml/min.

Primarni ishod djelotvornosti, udruženi događaji simptomatske PE, simptomatske DVT, simptomatskog proširenja tromboze površinske vene, ponovne pojave simptomatske tromboze površinske vene ili smrtnog ishoda do 47-og dana, je značajno smanjen s 5,9% u bolesnika na placebo, na 0,9% u onih koji su primali fondaparinuks 2,5 mg (relativna redukcija rizika: 85,2%; 95% CI, 73,7% do 91,7% [$p<0,001$]). Incidencija svake tromboembolijske komponente primarnog ishoda je također značajno smanjena u fondaparinuks skupini bolesnika kako slijedi: simptomatska PE [0 (0%) vs 5 (0,3%) ($p=0,031$)], simptomatska DVT [3 (0,2%) naspram 18 (1,2%); relativna redukcija rizika od 83,4% ($p<0,001$)], simptomatsko proširenje (ekstenzija) tromboze površinske vene [4 (0,3%) vs 51 (3,4%); relativna redukcija rizika od 92,2% ($p<0,001$)], recidiv simptomatske tromboze površinske vene [5 (0,3%) vs 24 (1,6%); relativna redukcija rizika od 79,2% ($p<0,001$)].

Stopa smrtnosti je bila niska i slična između ispitivanih skupina, s 2 smrti (0,1%) u fondaparinuks skupini naprama 1 smrti (0,1%) u placebo skupini.

Djelotvornost je bila održana do 77. dana i bila je konzistentna unutar svih predefiniranih podskupina uključujući i bolesnike s varikoznim venama i bolesnike s trombozom površinske vene lokaliziranim ispod koljena.

Veliko krvarenje pojavilo se u jednog bolesnika na fondaparinuksu (0,1%) i u jednog na placebo (0,1%). Klinički značajno manje krvarenje javilo se u 5 bolesnika na fondaparinuksu (0,3%) i 8 bolesnika na placebo (0,5%).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon supkutane primjene fondaparinuks se potpuno i vrlo brzo apsorbira (apsolutna bioraspoloživost 100%). Nakon pojedinačne supkutane injekcije fondaparinuksa od 2,5 mg mladim zdravim osobama, vršna koncentracija u plazmi (prosječni $C_{\max}$ = 0,34 mg/l) postiže se 2 sata nakon primjene doze. Koncentracije u plazmi u vrijednosti pola prosječnog $C_{\max}$ postižu se 25 minuta po primjeni doze.

U zdravih starijih osoba farmakokinetika fondaparinuksa primijenjenog supkutano je linearna u rasponu 2 to 8 mg. Pri doziranju jednom na dan supkutano, stanje dinamičke ravnoteže razina u plazmi postiže se nakon 3 - 4 dana, uz porast $C_{\max}$ i AUC od 1,3 puta.

Ocjena prosječnih vrijednosti (CV%) farmakokinetičkih parametara za fondaparinuks u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika nakon ugradnje umjetnog kuka, koji su primali fondaparinuks 2,5 mg jednom na dan su: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,39 (31%), $T_{\max}$ (h) – 2,8 (18%) i $C_{\min}$ (mg/l) – 0,14 (56%). U bolesnika s frakturom kuka povezanom s njihovom starijom životnom dobi, koncentracije fondaparinuksa u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže su: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,50 (32%), $C_{\min}$ (mg/l) – 0,19 (58%).

Distribucija

Volumen raspodjele fondaparinuksa je ograničen (7-11 litara). Fondaparinuks se *in vitro*, ovisno o koncentraciji odgovarajuće doze u plazmi, u velikoj mjeri i specifično veže za antitrombinski protein (98,6 % do 97,0 % u rasponu koncentracije od 0,5 do 2 mg/l). Fondaparinuks se ne veže značajno na druge proteine plazme, uključujući trombocitni faktor 4 (PF4).

Budući da se fondaparinuks ne veže značajno na druge proteine plazme, osim AT III, ne očekuju se interakcije s drugim lijekovima zbog istiskivanja s mjesta vezanja na proteine.

Biotransformacija

Iako nije u cijelosti ocijenjen, nema dokaza o metaboliziranju fondaparinuksa, a osobito nema dokaza o stvaranju aktivnih metabolita.

Fondaparinuks ne inhibira enzime CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 niti CYP3A4) *in vitro*. Stoga se ne očekuje da bi fondaparinuks ulazio u interakcije s drugim lijekovima *in vivo* inhibicijom metabolizma posredovanog CYP enzimima.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}$) iznosi oko 17 sati u zdravih mladih osoba, a oko 21 sat u starijih zdravim osoba. Fondaparinuks se 64 – 77 % izlučuje putem bubrega u neizmijenjenom obliku.

Posebne skupine bolesnika

Pedijatrijska populacija - nije ispitivana primjena fondaparinuksa u djece u prevenciji VTE niti liječenju površinske venske tromboze.

Stariji bolesnici - bubrežna funkcija može slabiti s dobi te stoga starije osobe mogu imati smanjeni kapacitet izlučivanja. U bolesnika starijih od 75 godina kojima je potreban ortopedski zahvat, procijenjeni klirens iz plazme bio je 1,2 do 1,4 puta manji nego u bolesnika mlađih od 65 godina.

Oštećenje funkcije bubrega - u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega (klirens kreatinina > 80 ml/min), klirens iz plazme je 1,2 do 1,4 puta manji u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 50 do 80 ml/min), a prosječno 2 puta manji u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30 do 50 ml/min). U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min), klirens iz plazme je oko 5 puta manji nego kod normalne bubrežne funkcije. Pripadajuće terminalne vrijednosti poluživota iznosile su 29 sati kod umjerenog, te 72 sata kod teškog oštećenja funkcije bubrega.

Spol - nisu zabilježene razlike obzirom na spol nakon prilagodbe prema tjelesnoj težini.

Rasa - farmakokinetičke razlike među rasama nisu prospektivno ispitivane. Međutim, studija provedena na zdravim osobama u Aziji (Japanci), nije pokazala drugačiji farmakokinetički profil u usporedbi sa zdravim bijelcima. Isto tako, nisu zabilježene razlike u klirensu iz plazme između crnaca i bijelaca nakon ortopedskih operacija.

Tjelesna težina - klirens iz plazme fondaparinuksa povećava se s povećanjem tjelesne težine (povećanje od 9% na 10 kg).

Oštećenje funkcije jetre: Nakon supkutane primjene jedne doze fondaparinuksa u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B), ukupni (vezani i nevezani) C_{max} se smanjio za 22%, a AUC za 39%, u odnosu na ispitanike s normalnom jetrenom funkcijom. Snižene koncentracije fondaparinuksa u plazmi pripisane su smanjenom vezivanju na AT III, kao posljedici njegove snižene plazmatske koncentracije u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre, što je rezultiralo povećanim bubrežnim klirensom fondaparinuksa. Posljedično se u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre ne očekuje promjena koncentracije slobodnog fondaparinuksa, te na temelju farmakokinetike nije potrebna prilagodba doze.

Farmakokinetika fondaparinuksa nije ispitivana u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja farmakološke sigurnosti, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti. Zbog ograničene izloženosti, ispitivanja na životinjama nisu dovoljna za ocjenu toksičnog učinka na reprodukciju.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
voda za injekcije
kloridna kiselina
natrijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C. Ne zamrzavati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena štrcaljka (1 ml) (staklo tipa I) s gumenim klipom (brombutil ili klorbutil guma) i pričvršćenom injekcijskom iglom (27 G x 12,7 mm).

Arixtra je dostupna u pakiranjima s 2, 7, 10 ili 20 napunjenih štrcaljki. Dvije su vrste štrcaljki:

- štrcaljka s žutim klipom i automatskim sigurnosnim sustavom
- štrcaljka s žutim klipom i ručnim sigurnosnim sustavom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zabrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Supkutana injekcija daje se na isti način kao i s klasičnom štrcaljkom.

Parenteralne otopine treba prije uporabe pregledati na prisutnost stranih čestica i promjenu boje.

Upute za samoinjiciranje navedene su u uputi o lijeku.

Zaštitni sustav injekcijske igle na Arixtra napunjenim štrcaljkama oblikovan je kao sigurnosni sustav za zaštitu od slučajnog uboda nakon injiciranja.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. ožujka 2002.

Datum posljednje obnove odobrenja: 20. travnja 2007.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml otopina za injekciju, napunjena štrcaljka

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena štrcaljka (0,5 ml otopine) sadrži 2,5 mg fondaparinuksnatrija.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Otopina je bistra i bezbojna tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Prevenција venskih tromboembolijskih događaja (VTE) u odraslih osoba koje se podvrgavaju velikom ortopedskom kirurškom zahvatu na donjim ekstremitetima poput operacije frakture kuka, velike operacije koljena ili ugradnje umjetnog kuka.

Prevenција venskih tromboembolijskih događaja (VTE) u odraslih osoba koje se podvrgavaju abdominalnom kirurškom zahvatu kod kojih se procjenjuje da postoji visoki rizik nastanka tromboembolijskih komplikacija, kao što su bolesnici koji se podvrgavaju abdominalnom kirurškom zahvatu zbog tumora (vidjeti dio 5.1).

Prevenција venskih tromboembolijskih događaja (VTE) u odraslih nekirurških bolesnika za koje se procjenjuje da postoji visoki rizik nastanka VTE i koji su nepokretni zbog akutne bolesti, npr. srčane insuficijencije i/ili akutnih respiratornih bolesti i/ili akutnih zaraznih ili upalnih bolesti.

Liječenje nestabilne angine pectoris ili infarkta miokarda bez elevacije ST-segmenta (UA/NSTEMI) u odraslih osoba u kojih nije indicirano hitno (< 120 minuta) invazivno liječenje perkutanom koronarnom intervencijom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Liječenje infarkta miokarda s elevacijom ST-segmenta (STEMI) u odraslih bolesnika koji se liječe tromboliticima ili u onih koji u početku neće primati nijedan drugi oblik reperfuzijskog liječenja.

Liječenje odraslih osoba s akutnom spontanom i simptomatskom površinskom venskom trombozom donjih ekstremiteta bez prateće duboke venske tromboze (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Bolesnici koji se podvrgavaju velikom ortopedskom ili abdominalnom operativnom zahvatu
Preporučena doza fondaparinuksa je 2,5 mg jedanput na dan, primijenjeno nakon operacije supkutanom injekcijom.

Početnu dozu treba dati 6 sati po završetku operacije, pod uvjetom da je uspostavljena odgovarajuća hemostaza.

Liječenje treba nastaviti do smanjenja rizika od venske tromboembolije, obično dok bolesnik ponovno ne postane pokretan, a najmanje 5-9 dana nakon operacije. Iskustvo pokazuje da u bolesnika nakon operacije slomljenog kuka rizik od VTE postoji i dulje od 9 dana nakon operacije. U tih bolesnika treba razmotriti produljenu profilaktičku primjenu fondaparinuksa sve do 24 dodatna dana (vidjeti dio 5.1).

Nekirurški bolesnici koji su pod visokim rizikom nastanka tromboembolijskih komplikacija na temelju individualne procjene rizika

Preporučena doza fondaparinuksa je 2,5 mg jedanput na dan, primijenjeno supkutanom injekcijom. U takvih bolesnika klinički je ispitano liječenje u trajanju od 6-14 dana (vidjeti dio 5.1).

Liječenje nestabilne angine pectoris ili infarkta miokarda bez elevacije ST-segmenta (UA/NSTEMI)

Preporučena doza fondaparinuksa je 2,5 mg jednom na dan, primijenjena supkutanom injekcijom.

Liječenje treba započeti što je prije moguće nakon postavljanja dijagnoze i nastaviti ga najdulje 8 dana ili do otpusta iz bolnice, ako uslijedi ranije.

Ako se bolesnik podvrgne perkutanoj koronarnoj intervenciji, tijekom zahvata u skladu sa standardnom praksom treba primijeniti nefrakcionirani heparin i pritom razmotriti potencijalni rizik od krvarenja, uključujući i vrijeme proteklo od posljednje doze fondaparinuksa (vidjeti dio 4.4). Vrijeme ponovne supkutane primjene fondaparinuksa nakon vađenja uvodnice treba odrediti prema kliničkoj prosudbi. U pivotalnim kliničkim ispitivanjima UA/NSTEMI, liječenje fondaparinuksom ponovo je uvedeno najranije dva sata nakon vađenja uvodnice.

Liječenje infarkta miokarda s elevacijom ST-segmenta (STEMI)

Preporučena doza fondaparinuksa je 2,5 mg jedanput na dan. Prva doza fondaparinuksa primijenjuje se intravenski, a sljedeće doze supkutanom injekcijom. Liječenje treba započeti što je prije moguće nakon postavljanja dijagnoze i nastaviti ga najdulje 8 dana ili do otpusta iz bolnice, ako uslijedi ranije.

Ako se bolesnik podvrgava neprimarnoj perkutanoj koronarnoj intervenciji, tijekom zahvata u skladu sa standardnom praksom treba primijeniti nefrakcionirani heparin i pritom razmotriti potencijalni rizik od krvarenja, uključujući i vrijeme proteklo od posljednje doze fondaparinuksa (vidjeti dio 4.4). Vrijeme ponovne supkutane primjene fondaparinuksa nakon vađenja uvodnice treba odrediti prema kliničkoj prosudbi. U pivotalnim kliničkim ispitivanjima STEMI, liječenje fondaparinuksom ponovo je uvedeno najranije tri sata nakon vađenja uvodnice.

- *Bolesnici koji će biti podvrgnuti ugradnji aorto-koronarne prenosnice*
U bolesnika sa STEMI ili UA/NSTEMI koji se podvrgavaju operaciji ugradnje koronarne prenosnice, fondaparinuks ne treba davati tijekom 24 sata prije operacije, ako je to moguće, a u terapiju se ponovo može uvesti 48 sati nakon zahvata.

Liječenje površinske venske tromboze

Preporučena doza fondaparinuksa je 2,5 mg jedanput na dan, primijenjenog supkutanom injekcijom.

Bolesnici kojima je indicirana primjena fondaparinuksa od 2,5 mg su bolesnici s akutnom, simptomatskom, izoliranom, spontanom trombozom površinske vene donjih ekstremiteta, koji zahvaća venu u dužini od barem 5 cm, a potvrđen je ultrazvukom ili nekom drugom objektivnom metodom. Liječenje treba započeti što je moguće prije nakon postavljanja dijagnoze i nakon što je isključena prateća duboka venska tromboza ili površinska venska tromboza unutar 3 cm od safeno-femoralnog ušća. Liječenje treba provoditi tijekom minimalno 30 dana do maksimalno 45 dana u bolesnika s visokim rizikom od nastanka tromboembolijskih komplikacija (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1). Bolesnicima se može preporučiti da sami primjenjuju lijek nakon što se procijeni da su voljni i sposobni to učiniti sami. Liječnici moraju pružiti jasne upute kako bolesnik može sam injicirati lijek.

- *Bolesnici koji se podvrgavaju operativnom zahvatu ili drugim invazivnim postupcima*
U bolesnika s trombozom površinske vene koji će se podvrgnuti operaciji ili nekom drugom invazivnom zahvatu, fondaparinuks, kada je to moguće, ne treba davati tijekom 24 sata prije zahvata. Fondaparinuks se može ponovo uvesti barem 6 sati nakon zahvata pod uvjetom da je postignuta odgovarajuća hemostaza.

Posebne skupine bolesnika

Prevenција VTE nakon operacije

U bolesnika podvrgnutih operaciji, a koji su stariji od 75 godina i/ili tjelesne težine <50 kg i/ili imaju oštećenje bubrega s klirensom kreatinina 20 - 50 ml/min, treba se strogo pridržavati pravilnog trenutka primjene prve injekcije.

Prva injekcija fondaparinuksa se ne smije dati prije nego je prošlo 6 sati od završetka operativnog zahvata. Injekciju se ne smije dati ukoliko nije uspostavljena odgovarajuća hemostaza (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

- *Profilaksa VTE* - fondaparinuks se ne smije primijeniti u bolesnika s klirensom kreatinina <20 ml/min (vidjeti dio 4.3). Dozu treba smanjiti na 1,5 mg jedanput na dan u bolesnika s klirensom kreatinina od 20 do 50 ml/min (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina >50 ml/min) nije potrebno smanjenje doze.
- *Liječenje UA/NSTEMI i STEMI* – fondaparinuks ne treba koristiti u bolesnika s klirensom kreatinina <20 ml/min (vidjeti dio 4.3). U bolesnika s klirensom kreatinina >20 ml/min nije potrebno smanjenje doze.
- *Liječenje površinske venske tromboze* - fondaparinuks ne treba koristiti u bolesnika s klirensom kreatinina <20 ml/min (vidjeti dio 4.3). Dozu treba smanjiti na 1,5 mg jedanput na dan u bolesnika s klirensom kreatinina od 20 do 50 ml/min (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina >50 ml/min) nije potrebno smanjenje doze. Sigurnost i učinkovitost primjene doze od 1,5 mg nije bila proučavana (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

- *Prevenција VTE i liječenje UA/NSTEMI i STEMI* - nije potrebna prilagodba doziranja u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre fondaparinuks treba koristiti uz oprez, jer njegova primjena u toj skupini bolesnika nije ispitivana (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).
- *Liječenje površinske venske tromboze* – Sigurnost i djelotvornost primjene fondaparinuksa u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre nije ispitivana, stoga se njegova primjena ne preporuča u ovoj skupini bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija - ne preporuča se primjena fondaparinuksa u bolesnika mlađih od 17 godina zbog nedostatka podataka o sigurnosti primjene i djelotvornosti.

Osobe male tjelesne težine

- *Prevenција VTE i liječenje UA/NSTEMI i STEMI* – bolesnici tjelesne težine <50 kg imaju povišeni rizik od nastupa krvarenja. Eliminacija fondaparinuksa se smanjuje s tjelesnom težinom. Fondaparinuks treba koristiti uz oprez u takvih bolesnika (vidjeti dio 4.4).
- *Liječenje površinske venske tromboze* – sigurnost i djelotvornost primjene fondaparinuksa u bolesnika s tjelesnom težinom <50 kg nije ispitivana, stoga se njegova primjena ne preporuča u ovoj skupini bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Način primjene

- *Supkutana primjena*
Fondaparinuks se primjenjuje dubokom supkutanom injekcijom dok bolesnik leži. Injekciju treba naizmjenično aplicirati u lijevu i desnu anterolateralnu, te lijevu i desnu posterolateralnu trbušnu stijenu. Kako bi se izbjegao gubitak lijeka, pri uporabi napunjene štrcaljke nemojte istiskivati mjehurić zraka prije injiciranja. Iglu treba uvesti cijelom dužinom okomito u nabor kože koji se drži između palca i kažiprsta; nabor kože treba držati cijelo vrijeme injiciranja.
- *Intravenska primjena (samo prva doza u bolesnika sa STEMI)*
Lijek treba intravenski primijeniti kroz postojeću intravensku liniju, ili direktno ili uz mali volumen (25 ili 50 ml) 0,9% fiziološke otopine. Kako bi se izbjegao gubitak lijeka, pri uporabi napunjene štrcaljke nemojte istiskivati mjehurić zraka iz štrcaljke prije injiciranja. Nakon injekcije sistem za intravensku primjenu treba dobro isprati fiziološkom otopinom kako bi se osigurala potpuna primjena lijeka. Ako se primjenjuje mala količina otopine iz vrećice, infuziju treba davati kroz 1–2 minute.

Za dodatne upute za primjenu, rukovanje i odlaganje vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- aktivno klinički značajno krvarenje
- akutni bakterijski endokarditis
- teško oštećenje funkcije bubrega definirano kao klirens kreatinina < 20 ml/min.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Fondaparinuks se ne smije primijeniti intramuskularno.

Krvarenje

Fondaparinuks treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s povećanim rizikom od krvarenja, poput bolesnika s urođenim ili stečenim poremećajima zgrušavanja krvi (npr. s brojem trombocita <50 000/mm³), aktivnom ulcerativnom gastrointestinalnom bolešću i nedavnim intrakranijalnim krvarenjem, ili u bolesnika koji su nedavno imali operaciju mozga, kralježnice ili očiju kao i u dolje navedenim posebnim skupinama bolesnika.

- *U prevenciji VTE* - lijekovi koji mogu povećati rizik od krvarenja ne smiju se primjenjivati istodobno s fondaparinuksom. U skupinu takvih lijekova ulaze dezirudin, fibrinolitički lijekovi, antagonisti receptora GP IIb/IIIa, heparin, heparinoidi ili niskomolekularni heparin (LMWH). Kada je potrebno, treba uvesti istodobno liječenje antagonistom vitamina K, u skladu s podacima u dijelu 4.5. Ostale antitrombotične lijekove (acetilsalicilnu kiselinu, dipiridamol, sulfpirazon, tiklopidin ili klopidoogrel) kao i nesteroidne antireumatike treba primjenjivati uz oprez. Ako je istodobna primjena neophodna, potrebno je pažljivo pratiti bolesnika.
- *U liječenju UA/NSTEMI i STEMI* - fondaparinuks treba koristiti uz oprez u bolesnika koji se istodobno liječe drugim agensima koji povećavaju rizik od krvarenja (kao što su inhibitori GP IIb/IIIa ili trombolitici).

U liječenju površinske venske tromboze – fondaparinuks treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji se istovremeno liječe s drugim preparatima koji povećavaju rizik od krvarenja.

Perkutana koronarna intervencija i rizik od nastanka tromba u provodnom kateteru

U bolesnika sa STEMI koji su podvrgnuti primarnoj perkutanoj koronarnoj intervenciji, primjena fondaparinuksa prije i tijekom perkutane koronarne intervencije se ne preporuča. Slično tome, u bolesnika s UA/NSTEMI u po život opasnom stanju koje zahtijeva hitnu revaskularizaciju, također se ne preporuča primjena fondaparinuksa prije i tijekom perkutane koronarne intervencije. To su

bolesnici s refraktornom ili rekurentnom anginom udruženom s dinamičkim ST promjenama, zatajenjem srca, po život opasnim aritmijama ili koji su hemodinamski nestabilni.

U bolesnika s UA/NSTEMI i STEMI koji su podvrgnuti neprimarnoj perkutanoj koronarnoj intervenciji, ne preporuča se primjena fondaparinuksa kao jedinog antikoagulansa tijekom perkutane koronarne intervencije, zbog povećanog rizika od tromboze u provodnom kateteru (vidjeti dio 5.1). Stoga treba primijeniti nefrakcionirani heparin (UFH) tijekom ne-primarne PCI prema standardnoj praksi (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici s površinskom venskom trombozom

Prije započinjanja liječenja fondaparinuksom treba potvrditi postojanje površinske venske tromboze udaljene više od 3 cm od safeno-femoralnog ušća i isključiti istovremeno postojanje duboke venske tromboze (DVT) kompresijskim ultrazvukom ili drugom objektivnom metodom. Nema podataka o upotrebi fondaparinuksa od 2,5 mg u bolesnika s površinskom venskom trombozom i pratećom DVT ili površinskom trombozom vene unutar 3 cm od safeno-femoralnog ušća (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

Sigurnost i djelotvornost primjene fondaparinuksa od 2,5 mg nije bila ispitivana u sljedećim skupinama bolesnika: bolesnici s trombozom površinske vene nakon skleroterapije ili kao posljedicom postavljenog venskog puta, bolesnici s anamnezom tromboze površinske vene unutar posljednja 3 mjeseca, odnosno venske tromboembolije unutar posljednjih 6 mjeseci ili bolesnici s aktivnom malignom bolešću (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

Spinalna / epiduralna anestezija

Kod velikih ortopedskih kirurških zahvata, pri istodobnoj primjeni fondaparinuksa i spinalne/epiduralne anestezije ili spinalne punkcije ne može se isključiti mogućnost nastanka epiduralnih ili spinalnih hematoma koji mogu uzrokovati dugotrajnu ili trajnu paralizu bolesnika. Rizik od nastupa tih rijetkih događaja može se povećati postoperativnom uporabom trajnih epiduralnih katetera ili istodobnom primjenom drugih lijekova koji utječu na hemostazu.

Stariji bolesnici

U starijoj populaciji povećan je rizik od krvarenja. Budući da bubrežna funkcija općenito opada s dobi, stariji bolesnici mogu imati smanjeno izlučivanje i povećanu izloženost fondaparinuksu (vidjeti dio 5.2). Fondaparinuks treba koristiti uz oprez u starijih bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Osobe male tjelesne težine

- *Prevenција VTE i liječenje UA/NSTEMI i STEMI* – bolesnici tjelesne težine <50 kg imaju povišeni rizik od nastupa krvarenja. Eliminacija fondaparinuksa se smanjuje s tjelesnom težinom. Fondaparinuks treba koristiti uz oprez u takvih bolesnika (vidjeti dio 4.2).
- *Liječenje površinske venske tromboze* – nema kliničkih podataka o primjeni fondaparinuksa u liječenju bolesnika s površinskom venskom trombozom i tjelesnom težinom <50 kg. Stoga se primjena fondaparinuksa ne preporuča u ovoj skupini bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Poznato je da se fondaparinuks najvećim dijelom izlučuje putem bubrega.

- *Profilaksa VTE* - bolesnici s klirensom kreatinina <50 ml/min imaju povećan rizik od krvarenja i treba ih liječiti uz oprez (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 5.2). Ograničeni su klinički podaci za bolesnike s klirensom kreatinina manjim od 30 ml/min.
- *Liječenje UA/NSTEMI i STEMI* - dostupni su ograničeni klinički podaci o primjeni fondaparinuksa 2,5 mg jedanput na dan u bolesnika s klirensom kreatinina između 20 i 30 ml/min. Stoga liječnik treba odlučiti da li korist od liječenja nadmašuje rizik (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

- *Liječenje površinske venske tromboze* - fondaparinuks ne treba koristiti u bolesnika s klirensom kreatinina <20 ml/min (vidjeti dio 4.3). Dozu treba smanjiti na 1,5 mg jedanput na dan u bolesnika s klirensom kreatinina od 20 do 50 ml/min (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Sigurnost i djelotvornost primjene doze od 1,5 mg nije bila proučavana.

Teško oštećenje funkcije jetre

- *Prevenција VTE i liječenje UA/NSTEMI i STEMI* - nije potrebna prilagodba doziranja fondaparinuksa. Međutim, treba oprezno razmotriti primjenu fondaparinuksa zbog povećanog rizika od krvarenja uslijed nedostatka faktora koagulacije u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2).
- *Liječenje površinske venske tromboze* – nema kliničkih podataka o primjeni fondaparinuksa u liječenju bolesnika s površinskom venskom trombozom i teškim oštećenjem jetre. Stoga se njegova primjena ne preporuča u ovoj skupini bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici s trombocitopenijom izazvanom heparinom

Fondaparinuks treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s anamnezom HIT-a. Djelotvornost i sigurnost primjene fondaparinuksa nisu formalno ispitivane u bolesnika s HIT-om tipa II. Fondaparinuks se ne veže na trombocitni faktor 4 i obično ne pokazuje križnu reakciju sa serumima bolesnika s trombocitopenijom induciranom heparinom (HIT) tipa II. Međutim, prijavljeni su rijetka spontana izvješća HIT-a u bolesnika liječenih fondaparinuksom.

Alergija na lateks

Štitnik za iglu na napunjenoj štrcaljki može sadržavati suhu prirodnu lateks gumu koja može izazvati alergijsku reakciju u osoba preosjetljivih na lateks.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Rizik od krvarenja povećava se istodobnom primjenom fondaparinuksa i lijekova koji mogu povećati rizik od krvarenja (vidjeti dio 4.4).

Oralni antikoagulansi (varfarin), inhibitori trombocita (acetilsalicilna kiselina), nesteroidni antireumatici (piroksikam) i digoksin ne ulaze u interakcije s farmakokinetikom fondaparinuksa. U ispitivanjima interakcija doza fondaparinuksa (10 mg) je bila veća od preporučene doze za sadašnje indikacije. Fondaparinuks nije utjecao niti na INR aktivnost varfarina, niti na vrijeme krvarenja tijekom liječenja acetilsalicilnom kiselinom ni piroksikamom, kao niti na farmakokinetiku digoksina u stanju dinamičke ravnoteže.

Nastavak liječenja drugim antikoagulansima

Ako je potrebno daljnje liječenje nastaviti heparinom ili niskomolekularnim heparinom, opće je pravilo da prvu injekciju treba dati jedan dan nakon posljednje injekcije fondaparinuksa.

Ako je potrebno daljnje liječenje antagonistom vitamina K, treba nastaviti liječenje fondaparinuksom do postizanja ciljne vrijednosti INR.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema adekvatnih podataka o primjeni fondaparinuksa u trudnica. Zbog ograničene izloženosti, rezultati ispitivanja na životinjama o utjecaju na trudnoću, embriofetalni razvoj, porod i postnatalni razvoj nisu dovoljni. Fondaparinuks se ne smije propisivati trudnicama osim kada je to nedvojbeno neophodno.

Dojenje

Fondaparinuks se izlučuje u mlijeko štakora, ali nije poznato izlučuje li se u majčino mlijeko. Ne preporuča se dojenje tijekom liječenja fondaparinuksom. Međutim, malo je vjerojatno da bi kod dojenčeta moglo doći do peroralne apsorpcije.

Plodnost

Nema raspoloživih podataka o učinku fondaparinuksa na plodnost u ljudi. Studije na životinjama ne pokazuju utjecaj na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

4.8 Nuspojave

Najčešće prijavljene ozbiljne nuspojave primjene fondaparinuksa su krvarenje (na različitim mjestima, uključujući i rijetke slučajeve intrakranijalnog/intracerebralnog i retroperitonealnog krvarenja) i anemija. Fondaparinuks treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji imaju povišeni rizik od nastanka krvarenja (vidjeti dio 4.4).

Sigurnost primjene fondaparinuksa procijenjena je u:

- 3595 bolesnika nakon velikog ortopedskog kirurškog zahvata donjih ekstremiteta liječenih do 9 dana (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml i Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 327 bolesnika nakon operacije prijeloma kuka koji su nakon početne jednodnevne profilakse liječeni tijekom 3 tjedna (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml i Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 1407 bolesnika nakon abdominalnog kirurškog zahvata liječenih do 9 dana (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml i Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 425 nekirurških bolesnika s rizikom od tromboembolijskih komplikacija liječenih do 14 dana (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml i Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 10 057 bolesnika liječenih od akutnog koronarnog sindroma nestabilne angine (engl. *unstable angina*, UA) ili infarkta miokarda bez elevacije ST-spojnice (engl. *non-ST segment elevation myocardial infarction*, NSTEMI) (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 6036 bolesnika liječenih od akutnog koronarnog sindroma infarkta miokarda s elevacijom ST-spojnice (engl. *ST segment elevation myocardial infarction*, STEMI) (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 2517 bolesnika liječenih od venske tromboembolije (VTE) i liječenih fondaparinuksom prosječno 7 dana (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml i Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Te nuspojave treba interpretirati u kirurškom i medicinskom kontekstu indikacija. Profil štetnih događaja prijavljen u sklopu programa za akutni koronarni sindrom u skladu je s nuspojavama primijećenim u sklopu profilakse za VTE.

Nuspojave su navedene u nastavku prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalosti su definirane na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\,000$).

Klasifikacija organskih sustava MedDRA	često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
<i>Infekcije i infestacije</i>			postoperativne infekcije rane
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	anemija, postoperativno krvarenje, uterovaginalno krvarenje*, hemoptiza, hematurija, hematom, krvarenje desni, purpura, epistaksa, gastrointestinalno krvarenje, hemartroza*, krvarenje oka*, modrice*	trombocitopenija, trombocitemija, poremećaji trombocita, poremećaj koagulacije	retroperitonealno krvarenje*, krvarenje jetre, intrakranijalno/ intracerebralno krvarenje*
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>			alergijska reakcija (uključujući vrlo rijetke prijave angioedema, anafilaktoidnih/ anafilaktičkih reakcija)
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>			hipokalijemija, povišene razine neproteinskih dušičnih tvari (nnp) ^{1*}
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>		glavobolja	anksioznost, konfuzija, omaglica, somnolencija, vrtoglavica
<i>Krvožilni poremećaji</i>			hipotenzija
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>		dispneja	kašalj
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>		mučnina, povraćanje	bol u abdomenu, dispepsija, gastritis, konstipacija, proljev
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>		odstupanja u testovima funkcije jetre, povišena razina jetrenih enzima	bilirubinemija
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		eritematozni osip, pruritus	
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>		edemi, periferni edemi, bol, vrućica, bol u prsištu, sekrecija iz rane	reakcija na mjestu injiciranja, bolovi u nogama, umor, navale crvenila, sinkopa, navale vrućine, genitalni edem

⁽¹⁾ Npn označava neproteinske dušične spojeve poput ureje, mokraćne kiseline, aminokiseline itd.

* Nuspojave su se pojavile pri višim dozama 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml i 10 mg/0,8 ml.

U drugim ispitivanjima ili u primjeni lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje u promet zabilježeni su rijetki slučajevi intrakranijalnog/intracerebralnog i retroperitonealnog krvarenja.

Profil neželjenih događaja prijavljen u programu liječenja akutnog koronarnog sindroma konzistentan je s nuspojavama prijavljenim u profilaksi VTE.

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml

Krvarenje je često prijavljeno događaj u bolesnika s UA/NSTEMI i STEMI. Incidencija presudnih velikih krvarenja iznosila je 2,1% za fondaparinuks, a 4,1% za enoksaparin do uključivo devetog dana u UA/NSTEMI studiji faze III, dok je incidencija presudne teške hemoragije prema modificiranim TIMI kriterijima bila 1,1% za fondaparinuks, a 1,4% u kontrolnoj skupini (nefrakcionirani heparin/placebo) do uključivo devetog dana u STEMI studiji faze III.

U studiji faze III u bolesnika s UA/NSTEMI, najčešće prijavljene nuspojave koje nisu bile povezane s krvarenjem (prijavljene u najmanje 1% bolesnika na fondaparinuksu) bile su glavobolja, bol u prsima i fibrilacija atrijska.

U studiji faze III u bolesnika sa STEMI, najčešće prijavljene nuspojave koje nisu bile povezane s krvarenjem (prijavljene u najmanje 1% bolesnika na fondaparinuksu) bile su fibrilacija atrijska, porast tjelesne temperature, bol u prsima, glavobolja, ventrikularna tahikardija, povraćanje i hipotenzija.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Fondaparinuks u dozama višim od preporučene sheme doziranja može povećati rizik od krvarenja. Nema poznatog antidota za fondaparinuks.

Predoziranje povezano s komplikacijama krvarenja zahtijeva prekid liječenja i potragu za osnovnim uzrokom. Treba razmotriti primjereno liječenje poput kirurške hemostaze, nadomještanja krvi, transfuzije svježe plazme i plazmafereze.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antitrombotici.

ATK oznaka: B01AX05

Farmakodinamički učinci

Fondaparinuks je sintetski i selektivni inhibitor aktiviranog faktora X (Xa). Antitrombotsko djelovanje fondaparinuksa rezultat je selektivne inhibicije faktora Xa preko antitrombina III (AT III). Selektivnim vezanjem na AT III, fondaparinuks pojačava (oko 300 puta) prirodnu neutralizaciju faktora Xa antitrombinom III. Neutralizacija faktora Xa prekida kaskadu zgrušavanja krvi, te sprječava i stvaranje trombina i razvoj tromba. Fondaparinuks ne inaktivira trombin (aktivirani faktor II) i nema učinka na trombocite.

Pri dozi od 2,5 mg fondaparinuks ne utječe na rutinske testove koagulacije, poput aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (APTV), aktiviranog vremena zgrušavanja, protrombinskog vremena (PV)/internacionalnog normaliziranog omjera (INR) u plazmi, kao niti na vrijeme krvarenja i fibrinolitičko djelovanje. Međutim, zaprimljeni su i rijetki, pojedinačni izvještaji o produženju vrijednosti APTV-a.

Fondaparinuks obično ne pokazuje križnu reakciju sa serumima bolesnika s heparinom induciranom trombocitopenijom (HIT). Ipak, zaprimljena su rijetka spontana izvješća o HIT-u u bolesnika liječenih fondaparinuksom.

Klinička ispitivanja

Prevenција venskih tromboembolijskih događaja (VTE) u bolesnika nakon velikih ortopedskih operacija donjih ekstremiteta, koji su liječeni do 9 dana

Klinički program za fondaparinuks dizajniran je s ciljem da dokaže djelotvornost fondaparinuksa u prevenciji venskih tromboembolijskih događaja (VTE), tj. proksimalne i distalne duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) u bolesnika nakon velikih ortopedskih operacija donjih ekstremiteta poput prijeloma kuka, velike operacije koljena ili ugradnje umjetnog kuka. Više od 8000 bolesnika (prijelom kuka – 1711, ugradnja umjetnog kuka – 5829, velika operacija koljena – 1367) ispitivano je u kontroliranim kliničkim ispitivanjima faze II i III. Fondaparinuks u dozi od 2,5 mg jednom na dan s početkom 6-8 sati nakon operacije uspoređivao se s enoksaparinom 40 mg jednom na dan s početkom 12 sati prije operacije, ili 30 mg dvaput na dan s početkom 12-24 sata nakon operacije.

U skupnoj analizi tih studija, fondaparinuks je u preporučenoj shemi doziranja u usporedbi s enoksaparinom bio povezan sa značajnim smanjenjem (54% - [95% CI, 44 %; 63%]) stope VTE promatrano do 11 dana nakon operacije, bez obzira na vrstu operacije. Većina događaja mjere ishoda dijagnosticirana je prethodno planiranom venografijom i obuhvaćala je uglavnom distalnu DVT, no i incidencija proksimalne DVT je bila značajno smanjena. Incidencija simptomatskih VTE, uključujući PE nije se značajno razlikovala između skupina.

U ispitivanjima fondaparinuksa u usporedbi s 40 mg enoksaparina jednom na dan s početkom 12 sati prije operacije, veliko krvarenje zabilježeno je u 2,8% bolesnika koji su primali preporučenu dozu fondaparinuksa, u odnosu na 2,6% koji su primali enoksaparin.

Prevenција venskih tromboembolijskih događaja (VTE) u bolesnika nakon operacije prijeloma kuka, koji su nakon početne jednodnevne profilakse liječeni do 24 dana

U randomiziranom dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju, 737 bolesnika liječeno je fondaparinuksom 2,5 mg jednom na dan tijekom 7 +/- 1 dana nakon operacije prijeloma kuka. Na kraju tog razdoblja, 656 bolesnika randomizirano je da u sljedećih 21 +/- 2 dana prima ili fondaparinuks 2,5 mg jednom na dan ili placebo. Fondaparinuks je omogućio značajno smanjenje ukupnog broja VTE u usporedbi s placebom [3 bolesnika (1,4%) prema 77 bolesnika (35%)]. Većina (70/80) zabilježenih VTE bili su venografski detektirani asimptomatski slučajevi DVT. Fondaparinuks je također omogućio značajno smanjenje broja simptomatskih VTE (DVT i/ili PE) [1 (0,3%) naspram 9 (2,7%) bolesnika] uključujući dva slučaja plućne embolije sa smrtnim ishodom u skupini na placebo. Velika krvarenja, sva na mjestu kirurške rane i bez smrtnog ishoda, zabilježena su u 8 bolesnika (2,4%) liječenih fondaparinuksom, u usporedbi s 2 bolesnika (0,6%) na placebo.

Prevenција venskih tromboembolijskih događaja (VTE) u bolesnika nakon abdominalnog kirurškog zahvata, za koje se procjenjuje da su pod povećanim rizikom od tromboembolijskih komplikacija, npr. bolesnici koji se podvrgavaju abdominalnom kirurškom zahvatu zbog tumora

U dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju, 2927 bolesnika randomizirano je ili u skupinu koja je primala fondaparinuks 2,5 mg jednom na dan ili dalteparin 5000 i.j. jednom na dan, uz jednu injekciju od 2500 i.j. prije operacije i prvu postoperativnu dozu od 2500 i.j., tijekom 7±2 dana. Kirurški zahvati bili su uglavnom na debelom crijevu/rektumu, želucu, jetri i žučovodu ili je bila izvedena kolecistektomija. 69% bolesnika operirano je zbog tumora. U studiju nisu bili uključeni bolesnici koji su podvrgnuti urološkom (osim bubrega), ginekološkom, vaskularnom niti laparoskopskom operativnom zahvatu.

U ovoj studiji incidencija ukupnih VTE bila je 4,6% (47/1027) u skupini koja je dobivala fondaparinuks, u odnosu na 6,1% (62/1021) u skupini koja je dobivala dalteparin: smanjeni omjer vjerojatnosti izloženosti [95% CI] = -25,8% [-49,7%; 9,5%]. Razlika između skupina u ukupnom broju VTE, koja nije statistički značajna, uglavnom je nastala zbog manjeg broja asimptomatskih distalnih DVT. Incidencija simptomatskih DVT bila je slična u obje skupine: 6 bolesnika (0,4%) u skupini koja je dobivala fondaparinuks, u odnosu na 5 bolesnika (0,3%) u skupini na dalteparinu. U velikoj podskupini bolesnika operiranih zbog tumora (69% svih bolesnika) stopa VTE bila je 4,7% u skupini koja je dobivala fondaparinuks u odnosu na 7,7% u skupini koja je dobivala dalteparin.

Veliko krvarenje zabilježeno je u 3,4% bolesnika u skupini koja je dobivala fondaparinuks te u 2,4% bolesnika u skupini koja je dobivala dalteparin.

Prevenција venskih tromboembolijskih događaja (VTE) u nekirurških bolesnika s visokim rizikom od tromboembolijskih komplikacija zbog ograničene pokretljivosti u akutnoj fazi bolesti

U randomiziranom dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju, 839 bolesnika primalo je ili fondaparinuks 2,5 mg jednom na dan ili placebo tijekom 6 – 14 dana. U ovu studiju bili su uključeni akutno bolesni nekirurški bolesnici, stari ≥ 60 godina, za koje se očekivalo da će morati ležati barem 4 dana, a koji su hospitalizirani zbog kongestivnog zatajenja srca (NYHA stupanj III/IV) i/ili akutne bolesti dišnog sustava i/ili akutne zarazne ili upalne bolesti. Fondaparinuks je značajno smanjio ukupan broj VTE u usporedbi s placebom [18 bolesnika (5,6%) u odnosu na 34 bolesnika (10,5%)]. U većini slučajeva radilo se o asimptomatskoj DVT. Fondaparinuks je također značajno smanjio broj slučajeva plućne embolije sa smrtnim ishodom [0 bolesnika (0,0%) prema 5 bolesnika (1,2%)]. Veliko krvarenje zabilježeno je u jednog bolesnika (0,2%) u svakoj skupini.

Liječenje nestabilne angine ili infarkta miokarda bez elevacije ST segmenta (UA/NSTEMI)

OASIS 5 bilo je dvostruko slijepo, randomizirano ispitivanje neinferiornosti fondaparinuksa 2,5 mg supkutano jedanput na dan nasuprot enoksaparinu 1 mg/kg supkutano dvaput na dan u otprilike 20000 bolesnika s UA/NSTEMI. Svi su bolesnici primili standardno liječenje za UA/NSTEMI, od kojih je 34% podvrgnuto perkutanoj koronarnoj intervenciji, a 9% ugrađnji koronarne prenosnice. Prosječno trajanje liječenja iznosilo je 5,5 dana u skupini liječenoj fondaparinuksom i 5,2 dana u skupini liječenoj enoksaparinom. Ako je provedena perkutana koronarna intervencija, bolesnici su kao dodatnu terapiju dobili ili intravenski fondaparinuks ili intravenski nefrakcionirani heparin, čija je doza bila prilagođena tjelesnoj težini bolesnika, ovisno o vremenu primjene zadnje supkutane doze i planiranoj primjeni inhibitora GP IIb/IIIa. Prosječna dob bolesnika iznosila je 67 godina, a otprilike ih je 60% bilo staro najmanje 65 godina. Oko 40% bolesnika imalo je blago (klirens kreatinina ≥ 50 do <80 ml/min), a oko 17% umjereno (klirens kreatinina ≥ 30 do <50 ml/min) oštećenje bubrega.

Primarna presudna mjera ishoda bila je kombinacija smrtnog ishoda, infarkta miokarda i refraktorne ishemije tijekom 9 dana od randomizacije. U skupini liječenoj fondaparinuksom, 5,8% bolesnika je doživjelo jedan događaj do devetog dana u odnosu na 5,7% bolesnika liječenih enoksaparinom (omjer rizika 1,01; 95% CI, 0,90; 1,13; $p = 0,003$).

Do tridesetog dana incidencija mortaliteta svih uzroka bila je značajno smanjena sa 3,5% na enoksaparinu do 2,9% na fondaparinuksu (omjer rizika 0,83; 95% CI, 0,71; 0,97; $p = 0,02$). Učinci na incidenciju infarkta miokarda ili refraktorne ishemije nisu bili statistički različiti između skupina liječenih fondaparinuksom i enoksaparinom.

Deveti dan je incidencija velikog krvarenja iznosila 2,1% na fondaparinuksu, odnosno 4,1% na enoksaparinu (omjer rizika 0,52; 95% CI, 0,44; 0,61, $p < 0,001$).

Nalazi djelotvornosti i rezultati velikog krvarenja bili su konzistentni kroz prethodno specificirane podskupine, kao npr. skupine starijih bolesnika, bolesnika s oštećenjem bubrega, skupine prema tipu istodobne primjene inhibitora agregacije trombocita (aspirin, tienopiridini, inhibitori GP IIb/IIIa).

U podskupinama bolesnika liječenih fondaparinuksom ili enoksaparinom koji su bili podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji, 8,8% odnosno 8,1% bolesnika doživjelo je smrt, infarkt miokarda ili refraktornu ishemiju tijekom 9 dana od randomizacije (omjer rizika 1,08; 95% CI, 0,92; 1,27). U toj je podskupini incidencija velikog krvarenja devetog dana iznosila 2,2%, na fondaparinuks odnosno 5,0% na enoksaparin (omjer rizika 0,43; 95% CI, 0,33; 0,57). U bolesnika podvrgnutih PCI, incidencija tromboze u provodnom kateteru je iznosila 1,0% u fondaparinuks skupini vs 0,3% u enoksaparin skupini.

Liječenje nestabilne angine pectoris (UA) ili infarkta miokarda bez elevacije ST segmenta (NSTEMI) u bolesnika koji su podvrgnuti PCI s dodatnom primjenom nefrakcioniranog heparina (UFH)

U ispitivanju koje je uključivalo 3235 visoko rizičnih bolesnika s UA/NSTEMI koji su bili predviđeni za angiografiju i liječeni fondaparinuksom (otvorena faza ispitivanja) (OASIS 8/FUTURA), 2026 bolesnika s indiciranom PCI je randomizirano da prime jedan od dva dvostruko-slijepa režima doziranja UFH. Svi su uključeni bolesnici primili 2,5 mg fondaparinuksa supkutano, jedanput na dan kroz 8 dana ili do otpusta iz bolnice. Randomizirani su bolesnici primili ili “nisku dozu” UFH (50 j/kg neovisno o planiranoj upotrebi GP IIb/IIIa; doza nije bila vođena vrijednošću aktiviranog vremena zgrušavanja - ACT) ili “standardnu dozu” UFH (bez primjene GP IIb/IIIa: 85 j/kg, doza vođena ACT-om; planirana primjena GP IIb/IIIa: 60 j/kg, doza vođena ACT-om) neposredno prije početka PCI.

Ishodišne karakteristike i trajanje liječenja fondaparinuksom su bile usporedive za obje UFH skupine. U ispitanika randomiziranih na “standardnu dozu UFH” ili “nisku dozu UFH” medijan doze nefrakcioniranog heparina je iznosio 85 j/kg, odnosno 50 j/kg.

Primarni ishod ispitivanja je bio združeni parametar periproceduralnog (vrijeme definirano kao vrijeme od randomizacije do 48 sati nakon PCI) velikog (obilnijeg) ili manjeg krvarenja, ili značajna komplikacija na mjestu krvožilnog pristupa.

Ishod	Incidencija		Omjer vjerojatnosti ¹ (95% CI)	p-vrijednost
	Niska doza UFH N = 1024	Standardna doza UFH N = 1002		
Primarni				
Peri-PCI veliko ili manje krvarenje, ili značajna komplikacija na mjestu krvožilnog pristupa	4,7%	5,8%	0,80 (0,54; 1,19)	0,267
Sekundarni				
Peri-PCI veliko krvarenje	1,4%	1,2%	1,14 (0,53; 2,49)	0,734
Peri-PCI manje krvarenje	0,7%	1,7%	0,40 (0,16; 0,97)	0,042
Značajna komplikacija na mjestu krvožilnog pristupa	3,2%	4,3%	0,74 (0,47; 1,18)	0,207
Peri-PCI veliko krvarenje ili smrt, MI ili TVR 30. dana	5,8%	3,9%	1,51 (1,0; 2,28)	0,051
Smrt, MI ili TVR 30. dana	4,5%	2,9%	1,58 (0,98; 2,53)	0,059

1: Omjer vjerojatnosti: Niska doza/Standardna doza

Opaska: MI – infarkt miokarda. TVR – revaskularizacija ciljne k. žile (engl. target vessel revascularization)

Incidencija tromboze u provodnom kateteru je bila 0,1% (1/1002) u bolesnika randomiziranih na “standardnu dozu” UFH, odnosno 0,5% (5/1024) u bolesnika randomiziranih na “nisku dozu” UFH tijekom PCI.

Četiri su nerandomizirana bolesnika (0,3%) doživjela trombozu dijagnostičkog katetera tijekom koronarografije. U dvanaest je bolesnika (0,37%) došlo do tromboze u arterijskoj uvodnici, od čega 7 tijekom angiografije i 5 tijekom PCI.

Liječenje infarkta miokarda s elevacijom ST segmenta (STEMI)

OASIS 6 bilo je dvostruko-slijepo, randomizirano ispitivanje sigurnosti primjene i djelotvornosti fondaparinuksa u dozi od 2,5 mg jedanput na dan u odnosu na uobičajeno liječenje [placebo (47%) ili nefrakcionirani heparin (53%)] u otprilike 12000 bolesnika sa STEMI. Svi su bolesnici primili standardno liječenje za STEMI, uključujući primarnu perkutanu koronarnu intervenciju (PCI) (31%), trombolitike (45%) ili su liječeni konzervativno (bez reperfuzijskog liječenja) (24%). Od bolesnika koji su primali trombolitike, 84% ih je liječeno nespecifičnim fibrinolitičkim agensima (prvenstveno streptokinazom). Prosječno trajanje liječenja iznosilo je 6,2 dana za bolesnike na fondaparinuksu. Prosječna dob bolesnika iznosila je 61 godinu, a otprilike ih je 40% bilo staro najmanje 65 godina. Oko 40% bolesnika imalo je blago (klirens kreatinina ≥ 50 do < 80 ml/min), a oko 14% umjereno (klirens kreatinina ≥ 30 do < 50 ml/min) oštećenje bubrega.

Primarna presudna mjera ishoda bila je kombinacija smrtnog ishoda i rekurentnog infarkta miokarda (re-MI) tijekom 30 dana od randomizacije. Incidencija smrti/ (re-MI) tridesetog dana bila je značajno smanjena sa 11,1% u kontrolnoj skupini na 9,7% u skupini liječenoj fondaparinuksom (omjer rizika 0,86; 95% CI, 0,77; 0,96, $p = 0,008$). U prethodno definiranom stratumu u kojem se fondaparinuks uspoređivao s placebom (tj. bolesnicima liječenim nespecifičnim fibrinolitikima (77,3%), specifičnim fibrinolitikima (0,3%), primarnom perkutanom koronarnom intervencijom (0,4%), te s onima bez reperfuzijskog liječenja (22%)), incidencija smrti/rekurentnog infarkta miokarda tridesetog dana bila je značajno smanjena sa 14,0% u skupini na placebo na 11,3% (omjer rizika 0,80; 95% CI, 0,69; 0,93, $p = 0,003$). U prethodno definiranom stratumu u kojem se fondaparinuks uspoređivao s nefrakcioniranim heparinom [bolesnici liječeni primarnom perkutanom koronarnom intervencijom (58,5%), specifičnim fibrinolitikima (13%), nespecifičnim fibrinolitikima (2,6%) i bez reperfuzijskog liječenja (25,9%)], učinci fondaparinuksa i nefrakcioniranog heparina na incidenciju smrti/rekurentnog infarkta miokarda tridesetog dana nisu bili statistički različiti: 8,3% prema 8,7% (omjer rizika 0,94; 95% CI, 0,79; 1,11, $p = 0,460$). Međutim, u ovom stratumu, u podskupini bolesnika koja je podvrgnuta trombolizi ili nije reperfundirana (tj. bolesnici koji nisu podvrgnuti primarnoj perkutanoj koronarnoj intervenciji) incidencija smrti/rekurentnog infarkta miokarda tridesetog dana bila je značajno smanjena sa 14,3 % u bolesnika liječenih nefrakcioniranim heparinom na 11,5 % u bolesnika liječenih fondaparinuksom (omjer rizika 0,79; 95% CI, 0,64; 0,98, $p = 0,03$).

Incidencija mortaliteta svih uzroka tridesetog dana bila je također značajno smanjena s 8,9% u kontrolnoj skupini na 7,8% u skupini liječenoj fondaparinuksom (omjer rizika 0,87; 95% CI, 0,77; 0,98, $p = 0,02$). Razlika u mortalitetu bila je statistički značajna u stratumu 1 (u usporedbi s placebom), ali ne i u stratumu 2 (u usporedbi s nefrakcioniranim heparinom). Smanjeni mortalitet zabilježen u skupini liječenoj fondaparinuksom održan je do kraja razdoblja praćenja od 180 dana.

U bolesnika koji su revaskularizirani trombolitikom fondaparinuks je značajno smanjio incidenciju smrti/rekurentnog infarkta miokarda tridesetog dana s 13,6% u kontrolnoj skupini na 10,9% (omjer rizika 0,79; 95% CI, 0,68; 0,93, $p = 0,003$). U bolesnika koji inicijalno nisu liječeni reperfuzijskom terapijom, incidencija smrti/rekurentnog infarkta miokarda tridesetog dana bila je značajno smanjena s 15% u kontrolnoj skupini na 12,1% u skupini liječenoj fondaparinuksom (omjer rizika 0,79; 95% CI, 0,65; 0,97, $p = 0,023$). U bolesnika podvrgnutih primarnoj perkutanoj koronarnoj intervenciji, incidencija smrti/rekurentnog infarkta miokarda tridesetog dana nije bila statistički različita između dvije skupine (6,0% u skupini liječenoj fondaparinuksom prema 4,8% u kontrolnoj skupini; omjer rizika 1,26; 95% CI, 0,96; 1,66).

Do devetog dana je 1,1% bolesnika liječenih fondaparinuksom i 1,4% bolesnika u kontrolnoj skupini doživjelo veliko krvarenje. Od bolesnika koji su primali trombolitik, veliko krvarenje je nastupilo u 1,3% bolesnika u skupini liječenoj fondaparinuksom i u 2,0% bolesnika u kontrolnoj skupini. U bolesnika koji inicijalno nisu reperfuzijski liječeni, incidencija velikog krvarenja bila je 1,2% u skupini liječenoj fondaparinuksom, a 1,5% u kontrolnoj skupini. U bolesnika podvrgnutih primarnoj perkutanoj koronarnoj intervenciji, incidencija velikog krvarenja iznosila je 1,0% u skupini liječenoj fondaparinuksom, a 0,4% u kontrolnoj skupini.

U bolesnika koji su podvrgnuti primarnoj PCI, incidencija tromboze u provodnom kateteru je u fondaparinuks skupini iznosila 1,2% vs 0% u kontrolnih ispitanika.

Nalazi djelotvornosti i rezultati obzirom na veliko krvarenje bili su konzistentni kroz prethodno specificirane podskupine, kao npr. skupine starijih bolesnika, bolesnika s oštećenjem bubrega, skupine prema tipu istodobne primjene inhibitora agregacije trombocita (aspirin, tienopiridini).

Liječenje bolesnika s akutnom spontanom i simptomatskom površinskom venskom trombozom bez prateće duboke venske tromboze (DVT)

Randomizirano, dvostruko-slijepo kliničko ispitivanje (CALISTO) uključilo je 3002 ispitanika s akutnom simptomatskom, izoliranom, spontano nastalom trombozom površne vene donjih ekstremiteta, u dužini barem 5 cm, a potvrđene kompresijskim ultrazvukom. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici s pratećom DVT ili trombozom površne vene unutar 3 cm od safeno-femoralnog ušća. Isključeni su i bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre, teškim oštećenjem funkcije bubrega

(kreatinin klirens <30 ml/min), malom tjelesnom težinom (<50 kg), aktivnom malignom bolešću, simptomatskom PE ili anamnezom nedavno preboljele DVT/PE (<6 mjeseci), trombozom površinske vene (<90 dana), ili pak trombozom površinske vene kao posljedicom skleroterapije ili postavljenog venskog puta ili koji su imali povišeni rizik od krvarenja.

Ispitanici su randomizirani u skupinu koja je primala fondaparinuks 2,5 mg jednom na dan ili placebo tijekom 45 dana, uz primjenu elastičnih čarapa, analgetike i/ili topikalne NSAR. Praćenje je organizirano tijekom 77 dana. U ispitivanju je sudjelovalo 64% žena, s prosjekom godina 58, a 4,4% ispitanika je imalo klirens kreatinina <50 ml/min.

Primarni ishod djelotvornosti, udruženi događaji simptomatske PE, simptomatske DVT, simptomatskog proširenja tromboze površinske vene, ponovne pojave simptomatske tromboze površinske vene ili smrtnog ishoda do 47-og dana, je značajno smanjen s 5,9% u bolesnika na placebo, na 0,9% u onih koji su primali fondaparinuks 2,5 mg (relativna redukcija rizika: 85,2%; 95% CI, 73,7% do 91,7% [$p<0,001$]). Incidencija svake tromboembolijske komponente primarnog ishoda je također značajno smanjena u fondaparinuks skupini bolesnika kako slijedi: simptomatska PE [0 (0%) naspram 5 (0,3%) ($p=0,031$)], simptomatska DVT [3 (0,2%) naspram 18 (1,2%); relativna redukcija rizika od 83,4% ($p<0,001$)], simptomatsko proširenje (ekstenzija) tromboze površinske vene [4 (0,3%) vs 51 (3,4%); relativna redukcija rizika od 92,2% ($p<0,001$)], recidiv simptomatske tromboze površinske vene [5 (0,3%) vs 24 (1,6%); relativna redukcija rizika od 79,2% ($p<0,001$)].

Stopa smrtnosti je bila niska i slična između ispitivanih skupina, s 2 smrti (0,1%) u fondaparinuks skupini naprama 1 smrti (0,1%) u placebo skupini.

Djelotvornost je bila održana do 77. dana i bila je konzistentna unutar svih predefiniranih podskupina uključujući i bolesnike s varikoznim venama i bolesnike s trombozom površinske vene lokaliziranom ispod koljena.

Veliko krvarenje pojavilo se u jednog bolesnika na fondaparinuksu (0,1%) i u jednog na placebo (0,1%). Klinički značajno manje krvarenje javilo se u 5 bolesnika na fondaparinuksu (0,3%) i 8 bolesnika na placebo (0,5%).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon supkutane primjene fondaparinuks se potpuno i vrlo brzo apsorbira (apsolutna bioraspodjela 100%). Nakon pojedinačne supkutane injekcije fondaparinuksa od 2,5 mg mladim zdravim osobama, vršna koncentracija u plazmi (prosječni C_{max} = 0,34 mg/l) postiže se 2 sata nakon primjene doze. Koncentracije u plazmi u vrijednosti pola prosječnog C_{max} postižu se 25 minuta po primjeni doze.

U zdravih starijih osoba farmakokinetika fondaparinuksa primijenjenog supkutano je linearna u rasponu 2 to 8 mg. Pri doziranju jednom na dan supkutano, stanje dinamičke ravnoteže razina u plazmi postiže se nakon 3 - 4 dana, uz porast C_{max} i AUC od 1,3 puta.

Ocjena prosječnih vrijednosti (CV%) farmakokinetičkih parametara za fondaparinuks u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika nakon ugradnje umjetnog kuka, koji su primali fondaparinuks 2,5 mg jednom na dan su: C_{max} (mg/l) – 0,39 (31%), T_{max} (h) – 2,8 (18%) i C_{min} (mg/l) – 0,14 (56%). U bolesnika s frakturom kuka povezanom s njihovom starijom životnom dobi, koncentracije fondaparinuksa u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže su: C_{max} (mg/l) – 0,50 (32%), C_{min} (mg/l) – 0,19 (58%).

Distribucija

Volumen raspodjele fondaparinuksa je ograničen (7-11 litara). Fondaparinuks se *in vitro*, ovisno o koncentraciji odgovarajuće doze u plazmi, u velikoj mjeri i specifično veže za antitrombinski protein (98,6 % do 97,0 % u rasponu koncentracije od 0,5 do 2 mg/l). Fondaparinuks se ne veže značajno na druge proteine plazme, uključujući trombocitni faktor 4 (PF4).

Budući da se fondaparinuks ne veže značajno na druge proteine plazme, osim AT III, ne očekuju se interakcije s drugim lijekovima zbog istiskivanja s mjesta vezivanja na proteine.

Biotransformacija

Iako nije u cijelosti ocijenjen, nema dokaza o metaboliziranju fondaparinuksa, a osobito nema dokaza o stvaranju aktivnih metabolita.

Fondaparinuks ne inhibira enzime CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 niti CYP3A4) *in vitro*. Stoga se ne očekuje da bi fondaparinuks ulazio u interakcije s drugim lijekovima *in vivo* inhibicijom metabolizma posredovanog CYP enzimima.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}$) iznosi oko 17 sati u zdravih mladih osoba, a oko 21 sat u starijih zdravih osoba. Fondaparinuks se 64 – 77 % izlučuje putem bubrega u neizmijenjenom obliku.

Posebne skupine bolesnika:

Pedijatrijska populacija - nije ispitivana primjena fondaparinuksa u djece u prevenciji VTE niti liječenju površinske venske tromboze ili akutnog koronarnog sindroma (ACS).

Stariji bolesnici - bubrežna funkcija može slabiti s dobi te stoga starije osobe mogu imati smanjeni kapacitet izlučivanja. U bolesnika starijih od 75 godina kojima je potreban ortopedski zahvat, procijenjeni klirens iz plazme bio je 1,2 do 1,4 puta manji nego u bolesnika mlađih od 65 godina.

Oštećenje funkcije bubrega - u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega (klirens kreatinina > 80 ml/min), klirens iz plazme je 1,2 do 1,4 puta manji u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 50 do 80 ml/min), a prosječno 2 puta manji u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30 do 50 ml/min). U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min), klirens iz plazme je oko 5 puta manji nego kod normalne bubrežne funkcije. Pripadajuće terminalne vrijednosti poluživota iznosile su 29 sati kod umjerenog, te 72 sata kod teškog oštećenja funkcije bubrega.

Spol - nisu zabilježene razlike obzirom na spol nakon prilagodbe prema tjelesnoj težini.

Rasa - farmakokinetičke razlike među rasama nisu prospektivno ispitivane. Međutim, studija provedena na zdravim osobama u Aziji (Japanci), nije pokazala drugačiji farmakokinetički profil u usporedbi sa zdravim bijelcima. Isto tako, nisu zabilježene razlike u klirensu iz plazme između crnaca i bijelaca nakon ortopedskih operacija.

Tjelesna težina - klirens iz plazme fondaparinuksa povećava se s povećanjem tjelesne težine (povećanje od 9% na 10 kg).

Oštećenje funkcije jetre - nakon supkutane primjene jedne doze fondaparinuksa u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B), ukupni (vezani i nevezani) C_{max} se smanjio za 22%, a AUC za 39%, u odnosu na ispitanike s normalnom jetrenom funkcijom. Snižene koncentracije fondaparinuksa u plazmi pripisane su smanjenom vezivanju na AT III, kao posljedici njegove snižene plazmatske koncentracije u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre, što je rezultiralo povećanim bubrežnim klirensom fondaparinuksa. Posljedično se u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre ne očekuje promjena koncentracije slobodnog fondaparinuksa, te na temelju farmakokinetike nije potrebna prilagodba doze.

Farmakokinetika fondaparinuksa nije ispitivana u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja farmakološke sigurnosti, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti. Zbog ograničene izloženosti, ispitivanja na životinjama nisu dovoljna za ocjenu toksičnog učinka na reprodukciju.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
voda za injekcije
kloridna kiselina
natrijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Ako se fondaparinuxnatrij dodaje u malu vrećicu 0,9 % fiziološke otopine trebalo bi ga primijeniti odmah, ali se može čuvati pri sobnoj temperaturi najdulje do 24 sata.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C. Ne zamrzavati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena štrcaljka (1 ml) (staklo tipa I) s gumenim klipom (brombutil ili klorbutil guma) i pričvršćenom injekcijskom iglom (27 G x 12,7 mm).

Arixtra je dostupna je u pakiranjima s 2, 7, 10 i 20 napunjenih štrcaljki. Dvije su vrste štrcaljki:

- štrcaljka s plavim klipom i automatskim sigurnosnim sustavom za iglu
- štrcaljka s plavim klipom i ručnim sigurnosnim sustavom za iglu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Supkutana injekcija se daje na isti način kao i s klasičnom štrcaljkom. Intravenska primjena treba uslijediti kroz postojeću intravensku liniju ili direktno ili uz mali volumen (25 ili 50 ml) 0,9% fiziološke otopine.

Parenteralne otopine treba prije uporabe pregledati na prisutnost stranih čestica i promjenu boje.

Upute za samoinjiciranje supkutanom injekcijom navedene su u uputi o lijeku.

Zaštitni sustav injekcijske igle na Arixtra napunjenim štrcaljkama oblikovan je kao sigurnosni sustav za zaštitu od slučajnog uboda nakon injiciranja.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21.ožujka 2002.
Datum posljednje obnove odobrenja: 20. travnja 2007.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Arixtra 5 mg/0,4 ml otopina za injekciju, napunjena štrcaljka

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 5 mg fondaparinuksnatrija u 0,4 ml otopine za injekciju.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Otopina je bistra i bezbojna do žućkasta tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje odraslih osoba s dubokom venskom trombozom (DVT) i liječenje akutne plućne embolije (PE), osim u hemodinamski nestabilnih bolesnika ili bolesnika kojima je potrebna tromboliza ili embolektomija pluća.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza fondaparinuksa je 7,5 mg (za bolesnike tjelesne težine ≥ 50 i ≤ 100 kg) jedanput na dan, primijenjeno supkutano injekcijom. Za bolesnike tjelesne težine < 50 kg preporučena doza je 5 mg. Za bolesnike tjelesne težine > 100 kg preporučena doza je 10 mg.

Liječenje treba nastaviti najmanje 5 dana, te dok se ne uspostavi adekvatno liječenje oralnim antikoagulansima (internacionalni normalizirani omjer (INR) 2 do 3). Istovremeno liječenje oralnim antikoagulansima treba započeti što je prije moguće, a obično unutar 72 sata. Prosječno trajanje liječenja u kliničkim ispitivanjima bilo je 7 dana, a kliničko iskustvo s liječenjem duljim od 10 dana je ograničeno.

Posebne skupine bolesnika

Stariji bolesnici - nije potrebna prilagodba doziranja. U bolesnika starih ≥ 75 godina fondaparinuks treba koristiti uz oprez jer se bubrežna funkcija smanjuje s dobi (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega - fondaparinuks treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4).

Ne postoje iskustva primjene u podskupini bolesnika s tjelesnom težinom > 100 kg i umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 30 - 50 ml/min). Na temelju farmakokinetičkih modela, u toj se podskupini može razmotriti smanjenje dnevne doze s početnih 10 mg na 7,5 mg dnevno (vidjeti dio 4.4.)

Fondaparinuks ne treba primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje funkcije jetre - nije potrebna prilagodba doziranja u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre fondaparinuks treba koristiti uz oprez, jer njegova primjena u toj skupini bolesnika nije ispitivana (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija - ne preporuča se primjena fondaparinuksa u bolesnika mlađih od 17 godina zbog ograničenih podataka o sigurnosti primjene i djelotvornosti (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Način primjene

Fondaparinuks se primjenjuje dubokom supkutanom injekcijom dok bolesnik leži. Injekciju treba naizmjenično aplicirati u lijevu i desnu anterolateralnu, te lijevu i desnu posterolateralnu trbušnu stijenku. Kako bi se izbjegao gubitak lijeka, pri uporabi štrcaljke nemojte istiskivati mjehurić zraka prije injiciranja. Iglu treba uvesti cijelom dužinom okomito u nabor kože koji se drži između palca i kažiprsta; nabor kože treba držati cijelo vrijeme injiciranja.

Za dodatne upute za primjenu, rukovanje i odlaganje vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- poznata preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- aktivno klinički značajno krvarenje
- akutni bakterijski endokarditis
- teško oštećenje funkcije bubrega definirano kao klirens kreatinina <30 ml/min.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Fondaparinuks je namijenjen samo za supkutanu primjenu. Nemojte ga primijeniti intramuskularno.

Ograničeno je kliničko iskustvo primjene fondaparinuksa u hemodinamski nestabilnih bolesnika, a nema iskustva primjene u bolesnika kojima je potrebna tromboliza, embolektomija ili uvođenje filtera u venu cavu.

Krvarenje

Fondaparinuks treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s povećanim rizikom od krvarenja, poput bolesnika s urođenim ili stečenim poremećajima zgrušavanja krvi (npr. s brojem trombocita $<50\,000/\text{mm}^3$), aktivnom ulcerativnom gastrointestinalnom bolešću i nedavnim intrakranijalnim krvarenjem, ili u bolesnika koji su nedavno imali operaciju mozga, kralježnice ili očiju kao i u dolje navedenim posebnim skupinama bolesnika.

Kao i ostale antikoagulanse, fondaparinuks treba primjenjivati uz oprez u bolesnika koji su nedavno podvrgnuti operativnom zahvatu (< 3 dana) i to tek nakon što je uspostavljena kirurška hemostaza.

Lijekovi koji mogu povećati rizik od krvarenja ne smiju se primjenjivati istodobno s fondaparinuksom. U skupinu takvih lijekova ulaze dezirudin, fibrinolitički lijekovi, antagonisti receptora GP IIb/IIIa, heparin, heparinoidi ili niskomolekularni heparin (LMWH). Tijekom liječenja VTE, istodobno liječenje antagonistom vitamina K treba primijeniti u skladu s podacima u Poglavlju 4.5. Ostale antitrombotične lijekove (acetilsalicilnu kiselinu, dipiridamol, sulfinpirazon, tiklopidin ili klopidoగrel) kao i nesteroidne antireumatike treba primjenjivati uz oprez. Ako je istodobna primjena neophodna, potrebno je pažljivo pratiti bolesnika.

Spinalna/epiduralna anestezija

U bolesnika koji primaju fondaparinuks za liječenje VTE, a ne za profilaksu, u slučaju kirurškog zahvata ne smije se koristiti spinalna/epiduralna anestezija.

Stariji bolesnici

U starijoj populaciji povećan je rizik od krvarenja. Budući da bubrežna funkcija općenito opada s dobi, stariji bolesnici mogu imati smanjeno izlučivanje i povećanu izloženost fondaparinuksu (vidjeti dio 5.2). Incidencija krvarenja u bolesnika koji su primali preporučene doze za liječenje DVT ili PE bila je 3% u dobnoj skupini <65 godina, 4,5% u bolesnika starih 65-75 godina, te 6,5% u starijih od 75 godina. U bolesnika u istim dobnim skupinama koji su primali preporučene doze enoksaparina za liječenje DVT, incidencija krvarenja bila je 2,5%, 3,6%, odnosno 8,3%, dok je u bolesnika koji su primali preporučene doze UFH za liječenje PE ona iznosila 5,5%, 6,6% odnosno 7,4%. Fondaparinuks treba koristiti uz oprez u starijih bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Mala tjelesna težina

Ograničeno je kliničko iskustvo u bolesnika tjelesne težine <50 kg. U toj populaciji fondaparinuks treba koristiti uz oprez pri dnevnoj dozi od 5 mg (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Rizik od krvarenja veći je što je oštećenje bubrežne funkcije teže. Poznato je da se fondaparinuks najvećim dijelom izlučuje putem bubrega. Incidencija krvarenja u bolesnika koji su primali preporučene doze za liječenje DVT ili PE iznosila je 3,0% (34/1132) u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, 4,4% (32/733) u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega, 6,6% (21/318) u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega i 14,5% (8/55) u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega. U bolesnika u istim skupinama prema bubrežnoj funkciji koji su primali preporučene doze enoksaparina za liječenje DVT, incidencija krvarenja bila je 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) odnosno 11,1% (2/18), dok je u bolesnika koji su primali preporučene doze UFH za liječenje PE ona iznosila 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) odnosno 10,7% (3/28).

Primjena fondaparinuksa je kontraindicirana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min), a treba je koristiti uz oprez u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30 - 50 ml/min). Liječenje ne smije trajati dulje nego što je ispitivano u kliničkim studijama (prosječno 7 dana) (vidjeti dio 4.2, 4.3 i 5.2).

Nema iskustva u podskupini bolesnika koji imaju i veliku tjelesnu težinu (>100 kg) i umjereno oštećenje bubrega (klirens kreatinina 30 - 50 ml/min). Fondaparinuks treba koristiti uz oprez u tih bolesnika. Na temelju rezultata farmakokinetičkog modeliranja može se u toj skupini nakon početne doze od 10 mg na dan razmotriti smanjenje doze na 7,5 mg na dan (vidjeti dio 4.2).

Teško oštećenje funkcije jetre

Treba oprezno razmotriti primjenu fondaparinuksa zbog povećanog rizika od krvarenja uslijed nedostatka faktora koagulacije u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici s trombocitopenijom izazvanom heparinom

Fondaparinuks treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s anamnezom HIT-a. Djelotvornost i sigurnost primjene fondaparinuksa nisu formalno ispitivane u bolesnika s HIT-om tipa II. Fondaparinuks se ne veže na trombocitni faktor 4 i obično ne pokazuje križnu reakciju sa serumima bolesnika s trombocitopenijom induciranom heparinom (HIT) tipa II. Međutim, prijavljeni su rijetka spontana izvješća HIT-a u bolesnika liječenih fondaparinuksom.

Alergija na lateks

Štitnik za iglu na napunjenoj štrcaljki može sadržavati suhu prirodnu lateks gumu koja može izazvati alergijsku reakciju u osoba preosjetljivih na lateks.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Rizik od krvarenja povećava se istodobnom primjenom fondaparinuksa i lijekova koji mogu povećati rizik od krvarenja (vidjeti dio 4.4).

U kliničkim ispitivanjima s fondaparinuksom, oralni antikoagulansi (varfarin) nisu pokazali interakciju s farmakokinetikom fondaparinuksa; pri dozi od 10 mg koja se koristila u ispitivanjima interakcija, fondaparinuks nije utjecao na antikoagulacijsku aktivnost varfarina (INR).

Inhibitori trombocita (acetilsalicilna kiselina), nesteroidni antireumatici (piroksikam) i digoksin ne ulaze u interakcije s farmakokinetikom fondaparinuksa. Pri dozi od 10 mg koja se koristila u ispitivanjima interakcija, fondaparinuks nije utjecao na vrijeme krvarenja tijekom liječenja acetilsalicilnom kiselinom ni piroksikamom, kao niti na farmakokinetiku digoksina u stanju dinamičke ravnoteže.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema kliničkih podataka o izloženosti lijeku tijekom trudnoće. Zbog ograničene izloženosti, rezultati ispitivanja na životinjama o utjecaju na trudnoću, embrio-fetalni razvoj, porod i postnatalni razvoj nisu dovoljni. Fondaparinuks se ne smije propisivati trudnicama osim kada je to nedvojbeno neophodno.

Dojenje

Fondaparinuks se izlučuje u mlijeko štakora, ali nije poznato izlučuje li se u majčino mlijeko. Ne preporuča se dojenje tijekom liječenja fondaparinuksom. Međutim, malo je vjerojatno da bi kod dojenčeta moglo doći do peroralne apsorpcije.

Plodnost

Nema raspoloživih podataka o učinku fondaparinuksa na plodnost u ljudi. Studije na životinjama ne pokazuju utjecaj na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

4.8 Nuspojave

Najčešće prijavljene ozbiljne nuspojave primjene fondaparinuksa su krvarenje (na različitim mjestima, uključujući i rijetke slučajeve intrakranijalnog/intracerebralnog i retroperitonealnog krvarenja). Fondaparinuks treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji imaju povišeni rizik od nastanka krvarenja (vidjeti dio 4.4).

Sigurnost primjene fondaparinuksa procijenjena je u:

- 3595 bolesnika nakon velikog ortopedskog kirurškog zahvata donjih ekstremiteta liječenih do 9 dana (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml i Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 327 bolesnika nakon operacije prijeloma kuka koji su nakon početne jednotjedne profilakse liječeni tijekom 3 tjedna (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml i Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 1407 bolesnika nakon abdominalnog kirurškog zahvata liječenih do 9 dana (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml i Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 425 nekirurških bolesnika s rizikom od tromboembolijskih komplikacija liječenih do 14 dana (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml i Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 10 057 bolesnika liječenih od akutnog koronarnog sindroma nestabilne angine (engl. *unstable angina*, UA) ili infarkta miokarda bez elevacije ST-spojnice (engl. *non-ST segment elevation myocardial infarction*, NSTEMI) (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 6036 bolesnika liječenih od akutnog koronarnog sindroma infarkta miokarda s elevacijom ST-spojnice (engl. *ST segment elevation myocardial infarction*, STEMI) (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)

- 2517 bolesnika liječenih od venske tromboembolije (VTE), liječenih fondaparinuksom prosječno 7 dana (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml i Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Te nuspojave treba interpretirati u kirurškom i medicinskom kontekstu indikacija. Profil štetnih događaja prijavljen u sklopu programa za akutni koronarni sindrom u skladu je s nuspojavama primijećenim u sklopu profilakse za VTE.

Nuspojave su navedene u nastavku prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalosti su definirane na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Klasifikacija organskih sustava MedDRA	često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
<i>Infekcije i infestacije</i>			postoperativne infekcije rane
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	anemija, postoperativno krvarenje, uterovaginalno krvarenje*, hemoptiza, hematurija, hematoma, krvarenje desni, purpura, epistaksa, gastrointestinalno krvarenje, hemartroza*, krvarenje oka*, modrice*	trombocitopenija, trombocitemija, poremećaji trombocita, poremećaj koagulacije	retroperitonealno krvarenje*, krvarenje jetre, intrakranijalno/ intracerebralno krvarenje*
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>			alergijska reakcija (uključujući vrlo rijetke prijave angioedema, anafilaktoidnih/ anafilaktičkih reakcija)
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>			hipokalijemija, povišene razine neproteinskih dušičnih tvari (Npn) ¹ *
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>		glavobolja	anksioznost, konfuzija, omaglica, somnolencija, vrtoglavica
<i>Krvožilni poremećaji</i>			hipotenzija
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</i>		dispneja	kašalj
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>		mučnina, povraćanje	bol u abdomenu, dispepsija, gastritis, konstipacija, proljev
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>		odstupanja u testovima funkcije jetre, povišena razina jetrenih enzima	bilirubinemija
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		eritematozni osip, pruritus	
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>		edemi, periferni edemi, bol, vrućica, bol u prsištu, sekrecija iz rane	reakcija na mjestu injiciranja, bolovi u nogama, umor, navale crvenila, sinkopa, navale vrućine, genitalni edem

⁽¹⁾ Npn označava neproteinske dušične spojeve poput ureje, mokraćne kiseline, aminokiseline itd.

* Nuspojave su se pojavile pri višim dozama 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml i 10 mg/0,8 ml.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost fondaparinuksa u pedijatrijskih bolesnika nije ustanovljena. U otvorenom, retrospektivnom, nerandomiziranom, jednocentričnom kliničkom ispitivanju s jednom skupinom u kojem je sudjelovalo 366 pedijatrijskih bolesnika s VTE-om koji su bili liječeni fondaparinuksom, sigurnosni profil bio je kako slijedi:

Veliko krvarenje u skladu s definicijom ISTH-a (n=7; 1,9%): 1 bolesnik (0,3%) imao je klinički manifestno krvarenje, 3 bolesnika (0,8%) imala su veliko krvarenje i 3 bolesnika (0,8%) imala su veliko krvarenje koje je zahtijevalo kirurški zahvat. Veliko krvarenje rezultiralo je privremenim prekidom liječenja fondaparinuksom za 4 bolesnika i trajnim prekidom liječenja fondaparinuksom za 3 bolesnika.

Nadalje, 8 bolesnika (2,2%) imalo je manifestno krvarenje koje nije bilo izravno pripisano podležećem stanju bolesnika i pri čemu je primijenjen krvni pripravak, a 4 bolesnika (1,1%) imala su krvarenje koje je zahtijevalo medicinski ili kirurški zahvat. Svi ti događaji zahtijevali su ili privremeni ili trajni prekid liječenja fondaparinuksom, osim za 1 bolesnika za kojeg nije zabilježen postupak poduzet u vezi s fondaparinuksom.

Kod još 65 bolesnika (17,8%) zabilježena su druga manifestna krvarenja ili menstrualno krvarenje koja su rezultirala medicinskim savjetovanjem i/ili zahvatom.

Zabilježeni su sljedeći štetni događaji od posebnog interesa (n=189; 51,6%): anemija (27%), trombocitopenija (18%), alergijske reakcije (1%) i hipokalijemija (14%).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Fondaparinuks u dozama višim od preporučene sheme doziranja može povećati rizik od krvarenja. Nema poznatog antidota za fondaparinuks.

Predoziranje povezano s komplikacijama krvarenja zahtijeva prekid liječenja i potragu za osnovnim uzrokom. Treba razmotriti primjereno liječenje poput kirurške hemostaze, nadomještanja krvi, transfuzije svježe plazme i plazmafereze.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antitrombotici.
ATK oznaka: B01AX05

Farmakodinamički učinci

Fondaparinuks je sintetski, selektivni inhibitor aktiviranog faktora X (Xa). Antitrombotsko djelovanje fondaparinuksa rezultat je selektivne inhibicije faktora Xa preko antitrombina III (antitrombin). Selektivnim vezanjem na antitrombin, fondaparinuks pojačava (oko 300 puta) prirodnu neutralizaciju faktora Xa antitrombinom. Neutralizacija faktora Xa prekida kaskadu zgrušavanja krvi, te sprječava i stvaranje trombina i razvoj tromba. Fondaparinuks ne inaktivira trombin (aktivirani faktor II) i nema učinka na trombocite.

Pri terapijskim dozama fondaparinuks ne utječe u klinički značajnoj mjeri na rutinske testove koagulacije, poput aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (APTV), aktiviranog vremena zgrušavanja, na protrombinsko vrijeme (PV)/internacionalni normalizirani omjer (INR) u plazmi, kao niti na vrijeme krvarenja i fibrinolitičko djelovanje. Međutim, zaprimljeni su i rijetki, pojedinačni

izvještaji o produženju vrijednosti APTV-a. Pri višim dozama može doći do umjerenih promjena APTV-a. Pri dozi od 10 mg koja se koristila u ispitivanjima interakcija, fondaparinuks nije značajno utjecao na antikoagulacijsku aktivnost varfarina (INR).

Fondaparinuks obično ne pokazuje križnu reakciju sa serumima bolesnika s heparinom induciranom trombocitopenijom (HIT). Ipak, zabilježena su rijetka spontana izvješća o HIT-u u bolesnika liječenih fondaparinuksom.

Klinička ispitivanja

Klinički program za fondaparinuks u liječenju venske tromboembolije dizajniran je s ciljem da dokaže djelotvornost fondaparinuksa u liječenju duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE). Više od 4874 bolesnika ispitivano je u kontroliranim kliničkim ispitivanjima Faze II i III.

Liječenje duboke venske tromboze

U randomiziranom dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju bolesnika s potvrđenom dijagnozom akutne simptomatske DVT, fondaparinuks u dozi od 5 mg (tjelesna težina <50 kg), 7,5 mg (tjelesna težina ≥50 kg, ≤100 kg) ili 10 mg (tjelesna težina >100 kg) primijenjen s.c. jednom na dan uspoređivao se s enoksaparinom u dozi od 1 mg/kg primijenjenim s.c. dvaput na dan. Ukupno je liječeno 2192 bolesnika; liječenje je trajalo najmanje 5, a najviše 26 dana (prosječno 7 dana). Obje skupine primale su antagonist vitamina K, koji se počeo davati obično unutar 72 sata od prve primjene ispitivanog lijeka, a davao se tijekom 90 ± 7 dana, uz redovitu prilagodbu doze kako bi se postigla vrijednost INR od 2-3. Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je kombinacija potvrđenih simptomatskih rekurentnih VTE bez smrtnog ishoda, te VTE sa smrtnim ishodom prijavljenih do 97. dana liječenja. Pokazalo se da liječenje fondaparinuksom nije bilo inferiorno enoksaparinu (stopa VTE 3,9%, odnosno 4,1%).

Veliko krvarenje tijekom početnog razdoblja liječenja zabilježeno je u 1,1% bolesnika na fondaparinuksu, u usporedbi s 1,2% bolesnika na enoksaparinu.

Liječenje plućne embolije

Provedeno je randomizirano otvoreno kliničko ispitivanje u bolesnika s akutnim simptomima plućne embolije. Dijagnoza je potvrđena objektivnim testovima (sken pluća, angiografija pluća ili spiralni CT). Isključeni su bolesnici kojima je bila potrebna tromboliza, embolektomija ili uvođenje filtera u venu cavu. Randomizirani bolesnici mogli su prethodno primati nefrakcionirani heparin (UFH) tijekom faze probira, ali su isključeni bolesnici liječeni terapijskom dozom antikoagulansa tijekom više od 24 sata kao i oni s nekontroliranom hipertenzijom. Fondaparinuks u dozi od 5 mg (tjelesna težina <50 kg), 7,5 mg (tjelesna težina ≥50 kg, ≤100 kg) ili 10 mg (tjelesna težina >100 kg) primijenjen s.c. jednom na dan uspoređivao se s nefrakcioniranim heparinom primijenjenim u obliku i.v. bolusa (5000 i.j.) i nastavljenom kontinuiranom i.v. infuzijom prilagođenom tako da se održava vrijednost APTV-a od 1,5 – 2,5 puta kontrolne vrijednosti. Ukupno je liječeno 2184 bolesnika; u obje skupine liječenje je trajalo najmanje 5, a najviše 22 dana (prosječno 7 dana). Obje skupine primale su antagonist vitamina K, koji se počeo davati obično unutar 72 sata od prve primjene ispitivanog lijeka, a davao se tijekom 90 ± 7 dana, uz redovitu prilagodbu doze kako bi se postigla vrijednost INR od 2-3. Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je kombinacija potvrđenih simptomatskih rekurentnih VTE bez smrtnog ishoda, te VTE sa smrtnim ishodom prijavljenih do 97. dana liječenja. Pokazalo se da liječenje fondaparinuksom nije bilo inferiorno nefrakcioniranom heparinu (stopa VTE 3,8% odnosno 5,0%).

Veliko krvarenje tijekom početnog razdoblja liječenja zabilježeno je u 1,3% bolesnika na fondaparinuksu, u usporedbi s 1,1% bolesnika koji su primali nefrakcionirani heparin.

Liječenje venske tromboembolije (VTE) u pedijatrijskih bolesnika

Sigurnost i učinkovitost fondaparinuksa u pedijatrijskih bolesnika nisu ustanovljene u prospektivnim randomiziranim kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.2).

366 pedijatrijskih bolesnika bilo je neprekidno liječeno fondaparinuksom u otvorenom, retrospektivnom, nerandomiziranom, jednocentričnom kliničkom ispitivanju s jednom skupinom. Od tih 366 bolesnika, njih 313 s dijagnozom VTE-a bilo je uključeno u skup za analizu djelotvornosti, a od toga je za 221 bolesnika zabilježena upotreba fondaparinuksa tijekom > 14 dana i drugih antikoagulansa tijekom < 33% ukupnog razdoblja trajanja liječenja fondaparinuksom. Najčešća vrsta VTE-a bila je tromboza povezana s kateterom (N=179; 48,9%); 86 bolesnika imalo je trombozu donjih ekstremiteta, 22 bolesnika imala su trombozu cerebralnog sinusa i 9 bolesnika imalo je plućnu emboliju. Bolesnici su započeli s primanjem fondaparinuksa u dozi od 0,1 mg/kg jedanput na dan s time da su se doze zaokružile na najbližu dozu u napunjenoj štrcaljki (2,5 mg, 5 mg ili 7,5 mg) za bolesnike koji su težili više od 20 kg. Za bolesnike težine od 10 do 20 kg, doziranje se temeljilo na tjelesnoj težini bez zaokruživanja doze na najbližu dozu u napunjenoj štrcaljki. Razine fondaparinuksa praćene su nakon druge ili treće doze sve dok se nisu postigle terapijske razine. Razine fondaparinuksa zatim su praćene na tjednoj bazi u početku i zatim svakih 1 – 3 mjeseca tijekom ambulantnog liječenja. Doze su se prilagođavale kako bi se postigla vršna koncentracija fondaparinuksa u krvi unutar terapijskog cilja od 0,5 do 1,0 mg/l. Maksimalna doza nije smjela prekoračiti 7,5 mg/dan.

Bolesnici su primili početni medijan doze od približno 0,1 mg/kg tjelesne težine što predstavlja medijan doze od 1,37 mg u težinskoj skupini < 20 kg, 2,5 mg u težinskoj skupini od 20 do < 40 kg, 5 mg u skupini od 40 do < 60 kg i 7,5 mg u težinskoj skupini ≥ 60 kg. Na temelju medijana bilo je potrebno približno 3 dana da se postignu terapijske razine u svim dobnim skupinama (vidjeti dio 5.2). U ispitivanju je medijan trajanja liječenja fondaparinuksom bio 85,0 dana (raspon od 1 do 3768 dana).

Primarna mjera djelotvornosti temeljila se na mjerenju udjela pedijatrijskih bolesnika s potpunom razgradnjom ugruška do 3 mjeseca (± 15 dana). U tablicama 1 i 2 prikazan je sažetak potpune razgradnje ugruška bolesnikove osnovne VTE nakon 3 mjeseca prema dobnim i težinskim skupinama.

Tablica 1. Sažetak potpune razgradnje ugruška osnovne VTE do 3 mjeseca prema dobnim skupinama

Parametar	< 2 godine (N=30) n (%)	od ≥ 2 do < 6 godina (N=61) n (%)	od ≥ 6 do < 12 godina (N=72) n (%)	od ≥ 12 do < 18 godina (N=150) n (%)
Potpuna razgradnja najmanje jednog ugruška, n (%)	14 (46,7)	26 (42,6)	38 (52,8)	65 (43,3)
Potpuna razgradnja svih ugrušaka, n (%)	14 (46,7)	25 (41,0)	37 (51,4)	64 (42,7)

Tablica 2. Sažetak potpune razgradnje ugruška osnovne VTE do 3 mjeseca prema težinskim skupinama

Parametar	< 20 kg (N=91) n (%)	od 20 do < 40 kg (N=78) n (%)	od 40 do < 60 kg (N=70) n (%)	≥ 60 kg (N=73) n (%)
Potpuna razgradnja najmanje jednog ugruška, n (%)	42 (46,2)	42 (53,8)	30 (42,9)	28 (38,4)
Potpuna razgradnja svih ugrušaka, n (%)	41 (45,1)	42 (53,8)	29 (41,4)	27 (37,0)

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika fondaparinuksnatrija izvedena je iz koncentracija fondaparinuksa u plazmi, kvantitativno izmjerenih putem aktivnosti anti-Xa. Za kalibriranje anti-Xa testa može se koristiti samo

fondaparinuks (međunarodni standardi heparina i niskomolekularnog heparina nisu primjereni za tu svrhu). Stoga se koncentracija fondaparinuksa izražava u miligramima (mg).

Apsorpcija

Nakon supkutane primjene fondaparinuks se potpuno i vrlo brzo apsorbira (apsolutna bioraspoloživost 100%). Nakon pojedinačne supkutane injekcije fondaparinuksa od 2,5 mg mladim zdravim osobama, vršna koncentracija u plazmi (prosječni $C_{\max}$ = 0,34 mg/l) postiže se 2 sata nakon primjene doze. Koncentracije u plazmi u vrijednosti pola prosječnog $C_{\max}$ postižu se 25 minuta po primjeni doze.

U zdravih starijih osoba farmakokinetika fondaparinuksa primijenjenog supkutano je linearna u rasponu 2 do 8 mg. Pri doziranju jednom na dan, stanje dinamičke ravnoteže razina u plazmi postiže se nakon 3-4 dana, uz porast $C_{\max}$ i AUC od 1,3 puta.

Ocjena prosječnih vrijednosti (CV%) farmakokinetičkih parametara za fondaparinuks u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika nakon ugradnje umjetnog kuka, koji su primali fondaparinuks 2,5 mg jednom na dan su: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,39 (31%), $T_{\max}$ (h) – 2,8 (18%) i $C_{\min}$ (mg/l) – 0,14 (56%). U bolesnika s frakturom kuka povezanom s njihovom starijom životnom dobi, koncentracije fondaparinuksa u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže su: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,50 (32%), $C_{\min}$ (mg/l) – 0,19 (58%).

U liječenju DVT i PE, u bolesnika koji su primali fondaparinuks u dozi od 5 mg (tjelesna težina <50 kg), 7,5 mg (tjelesna težina 50 – 100 kg) ili 10 mg (tjelesna težina >100 kg), doza prilagođena tjelesnoj težini omogućuje sličnu izloženost u svim težinskim kategorijama. Prosječne vrijednosti (CV%) farmakokinetičkih parametara fondaparinuksa u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika s VTE koji su primali preporučene doze fondaparinuksa jednom na dan iznose: $C_{\max}$ (mg/l) – 1,41 (23 %), $T_{\max}$ (h) – 2,4 (8%) and $C_{\min}$ (mg/l) – 0,52 (45 %). Pridružena 5. i 95. percentila je 0,97 i 1,92 za $C_{\max}$ (mg/l), te 0,24 i 0,95 za $C_{\min}$ (mg/l).

Distribucija

Volumen raspodjele fondaparinuksa je ograničen (7 - 11 litara). *In vitro*, fondaparinuks se, ovisno o koncentraciji odgovarajuće doze u plazmi, u velikoj mjeri i specifično veže za antitrombinski protein (98,6% do 97,0% u rasponu koncentracije od 0,5 do 2 mg/l). Fondaparinuks se ne veže značajno na druge proteine plazme, uključujući trombocitni faktor 4 (PF4).

Budući da se fondaparinuks ne veže značajno na druge proteine plazme, osim na antitrombin, ne očekuju se interakcije s drugim lijekovima zbog istiskivanja s mjesta vezanja na proteine.

Biotransformacija

Iako nije u cijelosti ocijenjen, nema dokaza o metaboliziranju fondaparinuksa, a osobito nema dokaza o stvaranju aktivnih metabolita.

Fondaparinuks ne inhibira enzime CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 niti CYP3A4) *in vitro*. Stoga se ne očekuje da bi fondaparinuks ulazio u interakcije s drugim lijekovima *in vivo* inhibicijom metabolizma posredovanog CYP enzimima.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}$) iznosi oko 17 sati u zdravih mladih osoba, a oko 21 sat u starijih zdravim osoba. Fondaparinuks se 64 – 77 % izlučuje putem bubrega u neizmijenjenom obliku.

Posebne skupine bolesnika

Pedijatrijski bolesnici - farmakokinetički parametri supkutane primjene fondaparinuksa jedanput na dan izmjereni kao aktivnost anti-Xa karakterizirani su u retrospektivnom ispitivanju FDPX-IJS-7001 u pedijatrijskih bolesnika. Približno 60% bolesnika nije trebalo prilagođavanje doze za postizanje terapijske koncentracije fondaparinuksa u krvi (0,5 – 1,0 mg/l) tijekom trajanja liječenja. Gotovo 20% bolesnika trebalo je jedno prilagođavanje doze, 11% trebalo je dva prilagođavanja doze i približno

10% trebalo je više od dva prilagođavanja doze tijekom trajanja liječenja kako bi se postigle terapijske koncentracije fondaparinuksa (vidjeti tablicu 3).

Tablica 3. Primijenjena prilagođavanja doze tijekom ispitivanja FDPX-IJS-7001

Razine anti-Xa na temelju fondaparinuksa (mg/l)	Prilagođavanje doze
< 0,3	Povećanje doze za 0,03 mg/kg
0,3 – 0,49	Povećanje doze za 0,01 mg/kg
0,5 – 1	Bez promjene
1,01 – 1,2	Smanjenje doze za 0,01 mg/kg
> 1,2	Smanjenje doze za 0,03 mg/kg

Farmakokinetička svojstva supkutane primjene fondaparinuksa jedanput na dan izmjerena kao aktivnost anti-Xa karakterizirana su u 24 pedijatrijska bolesnika s VTE-om. PK model pedijatrijske populacije razvijen je kombiniranjem pedijatrijskih PK podataka s podacima odraslih bolesnika. PK model populacije predvidio je da su vrijednosti C_{maxss} i C_{minss} postignute u pedijatrijskih bolesnika približno jednake vrijednostima C_{maxss} i C_{minss} postignutima u odraslih bolesnika, što ukazuje na to da je režim doziranja od 0,1 mg/kg/dan odgovarajući. Nadalje, opaženi pedijatrijski podaci nalaze se unutar 95%-tnog intervala predviđanja za podatke odraslih bolesnika što daje dodatne dokaze u prilog tomu da je 0,1 mg/kg/dan odgovarajuća doza u pedijatrijskih bolesnika.

Stariji bolesnici - bubrežna funkcija može slabiti s dobi, te stoga starije osobe mogu imati smanjeni kapacitet izlučivanja. U bolesnika starijih od 75 godina kojima je potreban ortopedski zahvat i koji su primali fondaparinuks 2,5 mg jednom na dan, procijenjeni klirens iz plazme bio je 1,2 do 1,4 puta manji nego u bolesnika mlađih od 65 godina. Sličan uzorak je zabilježen u liječenju DVT i PE.

Oštećenje funkcije bubrega - u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega (klirens kreatinina >80 ml/min), kojima je bio potreban ortopedski zahvat i koji su primali fondaparinuks 2,5 mg jednom na dan, klirens iz plazme je 1,2 do 1,4 puta manji u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 50 do 80 ml/min), a prosječno 2 puta manji u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30 do 50 ml/min). U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min), klirens iz plazme je oko 5 puta manji nego kod normalne bubrežne funkcije. Pripadajuće terminalne vrijednosti poluživota iznosile su 29 sati kod umjerenog, te 72 sata kod teškog oštećenja funkcije bubrega. Sličan uzorak je zabilježen u liječenju DVT i PE.

Tjelesna težina - klirens iz plazme fondaparinuksa povećava se s povećanjem tjelesne težine (povećanje od 9% na 10 kg).

Spol - nisu zabilježene razlike obzirom na spol nakon prilagodbe prema tjelesnoj težini.

Rasa - farmakokinetičke razlike među rasama nisu prospektivno ispitivane. Međutim, studija provedena na zdravim osobama u Aziji (Japanci), nije pokazala drugačiji farmakokinetički profil u usporedbi sa zdravim bijelcima. Isto tako, nisu zabilježene razlike u klirensu iz plazme između crnaca i bijelaca nakon ortopedskih operacija.

Oštećenje funkcije jetre - nakon supkutane primjene jedne doze fondaparinuksa u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B), ukupni (vezani i nevezani) C_{max} se smanjio za 22%, a AUC za 39%, u odnosu na ispitanike s normalnom jetrenom funkcijom. Snižene koncentracije fondaparinuksa u plazmi pripisane su smanjenom vezivanju na ATIII, kao posljedici njegove snižene plazmatske koncentracije u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre, što je rezultiralo povećanim bubrežnim klirensom fondaparinuksa. Posljedično se u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre ne očekuje promjena koncentracije slobodnog fondaparinuksa, te na temelju farmakokinetike nije potrebna prilagodba doze.

Farmakokinetika fondaparinuksa nije ispitivana u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja farmakološke sigurnosti i genotoksičnosti. Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza i reproduktivne toksičnosti nisu pokazala nikakav posebni rizik, ali zbog ograničene izloženosti ispitivanih životinjskih vrsta ne dokumentiraju dovoljno sigurnosne granice.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
voda za injekcije
kloridna kiselina
natrijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C. Ne zamrzavati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena štrcaljka (1 ml) (staklo tipa I) s gumenim klipom (klorbutil guma) i pričvršćenom injekcijskom iglom (27 G x 12,7 mm).

Arixtra 5 mg/0,4 ml dostupna je u pakiranjima s 2, 7, 10 ili 20 napunjenih štrcaljki. Dvije su vrste štrcaljki:

- štrcaljka s narančastim klipom i automatskim sigurnosnim sustavom za iglu
- štrcaljka s narančastim klipom i ručnim sigurnosnim sustavom za iglu

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Supkutana injekcija daje se na isti način kao i s klasičnom štrcaljkom.

Parenteralne otopine treba prije uporabe pregledati na prisutnost stranih čestica i promjenu boje.

Upute za samoinjiciranje navedene su u uputi o lijeku.

Zaštitni sustav injekcijske igle na Arixtra napunjenim štrcaljkama oblikovan je kao sigurnosni sustav za zaštitu od slučajnog uboda nakon injiciranja.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima. Ovaj lijek je namijenjen za jednokratnu uporabu.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. ožujka 2002.
Datum posljednje obnove odobrenja: 20. travnja 2007.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml otopina za injekciju, napunjena štrcaljka.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 7,5 mg fondaparinuksnatrija u 0,6 ml otopine za injekciju. Pomoćne tvari s poznatim učinkom: sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Otopina je bistra i bezbojna do žućkasta tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje odraslih osoba s dubokom venskom trombozom (DVT) i liječenje akutne plućne embolije (PE), osim u hemodinamski nestabilnih bolesnika ili bolesnika kojima je potrebna tromboliza ili embolektomija pluća.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza fondaparinuksa je 7,5 mg (za bolesnike tjelesne težine ≥ 50 i ≤ 100 kg) jedanput na dan, primijenjeno supkutano injekcijom. Za bolesnike tjelesne težine < 50 kg preporučena doza je 5 mg. Za bolesnike tjelesne težine > 100 kg preporučena doza je 10 mg.

Liječenje treba nastaviti najmanje 5 dana, te dok se ne uspostavi adekvatno liječenje oralnim antikoagulansima (internacionalni normalizirani omjer (INR) 2 do 3). Istovremeno liječenje oralnim antikoagulansima treba započeti što je prije moguće, a obično unutar 72 sata. Prosječno trajanje liječenja u kliničkim ispitivanjima bilo je 7 dana, a kliničko iskustvo s liječenjem duljim od 10 dana je ograničeno.

Posebne skupine bolesnika

Stariji bolesnici - nije potrebna prilagodba doziranja. U bolesnika starih ≥ 75 godina fondaparinuks treba koristiti uz oprez jer se bubrežna funkcija smanjuje s dobi (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega - fondaparinuks treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4).

Ne postoje iskustva primjene u podskupini bolesnika s tjelesnom težinom > 100 kg i umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 30 - 50 ml/min). Na temelju farmakokinetičkih modela, u toj se podskupini može razmotriti smanjenje dnevne doze s početnih 10 mg na 7,5 mg dnevno (vidjeti dio 4.4.)

Fondaparinuks ne treba primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje funkcije jetre - nije potrebna prilagodba doziranja u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre fondaparinuks treba koristiti uz oprez, jer njegova primjena u toj skupini bolesnika nije ispitivana (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija - ne preporuča se primjena fondaparinuksa u bolesnika mlađih od 17 godina zbog ograničenih podataka o sigurnosti primjene i djelotvornosti (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Način primjene

Fondaparinuks se primjenjuje dubokom supkutanom injekcijom dok bolesnik leži. Injekciju treba naizmjenično aplicirati u lijevu i desnu anterolateralnu, te lijevu i desnu posterolateralnu trbušnu stijenku. Kako bi se izbjegao gubitak lijeka, pri uporabi štrcaljke nemojte istiskivati mjehurić zraka prije injiciranja. Iglu treba uvesti cijelom dužinom okomito u nabor kože koji se drži između palca i kažiprsta; nabor kože treba držati cijelo vrijeme injiciranja.

Za dodatne upute za primjenu, rukovanje i odlaganje vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- poznata preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- aktivno klinički značajno krvarenje
- akutni bakterijski endokarditis
- teško oštećenje funkcije bubrega definirano kao klirens kreatinina <30 ml/min.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Fondaparinuks je namijenjen samo za supkutanu primjenu. Nemojte ga primijeniti intramuskularno.

Ograničeno je kliničko iskustvo primjene fondaparinuksa u hemodinamski nestabilnih bolesnika, a nema iskustva primjene u bolesnika kojima je potrebna tromboliza, embolektomija ili uvođenje filtera u venu cavu.

Krvarenje

Fondaparinuks treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s povećanim rizikom od krvarenja, poput bolesnika s urođenim ili stečenim poremećajima zgrušavanja krvi (npr. s brojem trombocita $<50\,000/\text{mm}^3$), aktivnom ulcerativnom gastrointestinalnom bolešću i nedavnim intrakranijalnim krvarenjem ili u bolesnika koji su nedavno imali operaciju mozga, kralježnice ili očiju kao i u dolje navedenim posebnim skupinama bolesnika.

Kao i ostale antikoagulanse, fondaparinuks treba primjenjivati uz oprez u bolesnika koji su nedavno podvrgnuti operativnom zahvatu (< 3 dana) i to tek nakon što je uspostavljena kirurška hemostaza.

Lijekovi koji mogu povećati rizik od krvarenja ne smiju se primjenjivati istodobno s fondaparinuksom. U skupinu takvih lijekova ulaze dezirudin, fibrinolitički lijekovi, antagonisti receptora GP IIb/IIIa, heparin, heparinoidi ili niskomolekularni heparin (LMWH). Tijekom liječenja VTE, istodobno liječenje antagonistom vitamina K treba primijeniti u skladu s podacima u Poglavlju 4.5. Ostale antitrombotične lijekove (acetilsalicilnu kiselinu, dipiridamol, sulfinpirazon, tiklopidin ili klopidoogrel) kao i nesteroidne antireumatike treba primjenjivati uz oprez. Ako je istodobna primjena neophodna, potrebno je pažljivo pratiti bolesnika.

Spinalna/epiduralna anestezija

U bolesnika koji primaju fondaparinuks za liječenje VTE, a ne za profilaksu, u slučaju kirurškog zahvata ne smije se koristiti spinalna/epiduralna anestezija.

Stariji bolesnici

U starijoj populaciji povećan je rizik od krvarenja. Budući da bubrežna funkcija općenito opada s dobi, stariji bolesnici mogu imati smanjeno izlučivanje i povećanu izloženost fondaparinuksu (vidjeti dio 5.2). Incidencija krvarenja u bolesnika koji su primali preporučene doze za liječenje DVT ili PE bila je 3% u dobnoj skupini <65 godina, 4,5% u bolesnika starih 65-75 godina, te 6,5% u starijih od 75 godina. U bolesnika u istim dobnim skupinama koji su primali preporučene doze enoksaparina za liječenje DVT, incidencija krvarenja bila je 2,5%, 3,6%, odnosno 8,3%, dok je u bolesnika koji su primali preporučene doze UFH za liječenje PE ona iznosila 5,5%, 6,6% odnosno 7,4%. Fondaparinuks treba koristiti uz oprez u starijih bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Mala tjelesna težina

Ograničeno je kliničko iskustvo u bolesnika tjelesne težine <50 kg. U toj populaciji fondaparinuks treba koristiti uz oprez pri dnevnoj dozi od 5 mg (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Rizik od krvarenja veći je što je oštećenje bubrežne funkcije teže. Poznato je da se fondaparinuks najvećim dijelom izlučuje putem bubrega. Incidencija krvarenja u bolesnika koji su primali preporučene doze za liječenje DVT ili PE iznosila je 3,0% (34/1132) u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, 4,4% (32/733) u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega, 6,6% (21/318) u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega i 14,5% (8/55) u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega. U bolesnika u istim skupinama prema bubrežnoj funkciji koji su primali preporučene doze enoksaparina za liječenje DVT, incidencija krvarenja bila je 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) odnosno 11,1% (2/18), dok je u bolesnika koji su primali preporučene doze UFH za liječenje PE ona iznosila 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) odnosno 10,7% (3/28).

Primjena fondaparinuksa je kontraindicirana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min), a treba je koristiti uz oprez u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30 - 50 ml/min). Liječenje ne smije trajati dulje nego što je ispitivano u kliničkim studijama (prosječno 7 dana) (vidjeti dio 4.2, 4.3 i 5.2).

Nema iskustva u podskupini bolesnika koji imaju i veliku tjelesnu težinu (>100 kg) i umjereno oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina 30 - 50 ml/min). Fondaparinuks treba koristiti uz oprez u tih bolesnika. Na temelju rezultata farmakokinetičkog modeliranja može se u toj skupini nakon početne doze od 10 mg na dan razmotriti smanjenje doze na 7,5 mg na dan (vidjeti dio 4.2).

Teško oštećenje funkcije jetre

Treba oprezno razmotriti primjenu fondaparinuksa zbog povećanog rizika od krvarenja uslijed nedostatka faktora koagulacije u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici s trombocitopenijom izazvanom heparinom

Fondaparinuks treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s anamnezom HIT-a. Djelotvornost i sigurnost primjene fondaparinuksa nisu formalno ispitivane u bolesnika s HIT-om tipa II. Fondaparinuks se ne veže na trombocitni faktor 4 i obično ne pokazuje križnu reakciju sa serumima bolesnika s trombocitopenijom induciranom heparinom (HIT) tipa II. Međutim, prijavljeni su rijetka spontana izvješća HIT-a u bolesnika liječenih fondaparinuksom.

Alergija na lateks

Štitnik za iglu na napunjenoj štrcaljki može sadržavati suhu prirodnu lateks gumu koja može izazvati alergijsku reakciju u osoba preosjetljivih na lateks.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Rizik od krvarenja povećava se istodobnom primjenom fondaparinuksa i lijekova koji mogu povećati rizik od krvarenja (vidjeti dio 4.4).

U kliničkim ispitivanjima s fondaparinuksom, oralni antikoagulansi (varfarin) nisu pokazali interakciju s farmakokinetikom fondaparinuksa; pri dozi od 10 mg koja se koristila u ispitivanjima interakcija, fondaparinuks nije utjecao na antikoagulacijsku aktivnost varfarina (INR).

Inhibitori trombocita (acetilsalicilna kiselina), nesteroidni antireumatici (piroksikam) i digoksin ne ulaze u interakcije s farmakokinetikom fondaparinuksa. Pri dozi od 10 mg koja se koristila u ispitivanjima interakcija, fondaparinuks nije utjecao na vrijeme krvarenja tijekom liječenja acetilsalicilnom kiselinom ni piroksikamom, kao niti na farmakokinetiku digoksina u stanju dinamičke ravnoteže.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema kliničkih podataka o izloženosti lijeku tijekom trudnoće. Zbog ograničene izloženosti, rezultati ispitivanja na životinjama o utjecaju na trudnoću, embrio-fetalni razvoj, porod i postnatalni razvoj nisu dovoljni. Fondaparinuks se ne smije propisivati trudnicama osim kada je to nedvojbeno neophodno.

Dojenje

Fondaparinuks se izlučuje u mlijeko štakora, ali nije poznato izlučuje li se u majčino mlijeko. Ne preporuča se dojenje tijekom liječenja fondaparinuksom. Međutim, malo je vjerojatno da bi kod dojenčeta moglo doći do peroralne apsorpcije.

Plodnost

Nema raspoloživih podataka o učinku fondaparinuksa na plodnost u ljudi. Studije na životinjama ne pokazuju utjecaj na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

4.8 Nuspojave

Najčešće prijavljene ozbiljne nuspojave primjene fondaparinuksa su krvarenje (na različitim mjestima, uključujući i rijetke slučajeve intrakranijalnog/intracerebralnog i retroperitonealnog krvarenja). Fondaparinuks treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji imaju povišeni rizik od nastanka krvarenja (vidjeti dio 4.4).

Sigurnost primjene fondaparinuksa procijenjena je u:

- 3595 bolesnika nakon velikog ortopedskog kirurškog zahvata donjih ekstremiteta liječenih do 9 dana (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml i Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 327 bolesnika nakon operacije prijeloma kuka koji su nakon početne jednotjedne profilakse liječeni tijekom 3 tjedna (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml i Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 1407 bolesnika nakon abdominalnog kirurškog zahvata liječenih do 9 dana (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml i Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 425 nekirurških bolesnika s rizikom od tromboembolijskih komplikacija liječenih do 14 dana (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml i Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 10 057 bolesnika liječenih od akutnog koronarnog sindroma nestabilne angine (engl. *unstable angina*, UA) ili infarkta miokarda bez elevacije ST-spojnice (engl. *non-ST segment elevation myocardial infarction*, NSTEMI) (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 6036 bolesnika liječenih od akutnog koronarnog sindroma infarkta miokarda s elevacijom ST-spojnice (engl. *ST segment elevation myocardial infarction*, STEMI) (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)

- 2517 bolesnika liječenih od venske tromboembolije (VTE), liječenih fondaparinuksom prosječno 7 dana (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml i Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Te nuspojave treba interpretirati u kirurškom i medicinskom kontekstu indikacija. Profil štetnih događaja prijavljen u sklopu programa za akutni koronarni sindrom u skladu su s nuspojavama primijećenim u sklopu profilakse za VTE.

Nuspojave su navedene u nastavku prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalosti su definirane na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Klasifikacija organskih sustava MedDRA	često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
<i>Infekcije i infestacije</i>			postoperativne infekcije rane
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	anemija, postoperativno krvarenje, uterovaginalno krvarenje*, hemoptiza, hematurija, hematoma, krvarenje desni, purpura, epistaksa, gastrointestinalno krvarenje, hemartroza*, krvarenje oka*, modrice*	trombocitopenija, trombocitemija, poremećaji trombocita, poremećaj koagulacije	retroperitonealno krvarenje*, krvarenje jetre, intrakranijalno/ intracerebralno krvarenje*
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>			alergijska reakcija (uključujući vrlo rijetke prijave angioedema, anafilaktoidnih/ anafilaktičkih reakcija)
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>			hipokalijemija, povišene razine neproteinskih dušičnih tvari (Npn) ¹ *
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>		glavobolja	anksioznost, konfuzija, omaglica, somnolencija, vrtoglavica
<i>Krvožilni poremećaji</i>			hipotenzija
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja</i>		dispneja	kašalj
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>		mučnina, povraćanje	bol u abdomenu, dispepsija, gastritis, konstipacija, proljev
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>		odstupanja u testovima funkcije jetre, povišena razina jetrenih enzima	bilirubinemija
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		eritematozni osip, pruritus	
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>		edemi, periferni edemi, bol, vrućica, bol u prsištu, sekrecija iz rane	reakcija na mjestu injiciranja, bolovi u nogama, umor, navale crvenila, sinkopa, navale vrućine, genitalni edem

⁽¹⁾ Npn označava neproteinske dušične spojeve poput ureje, mokraćne kiseline, aminokiseline itd.

* Nuspojave su se pojavile pri višim dozama 5 mg/0,4 ml,

Pedijatrijska populacija

Sigurnost fondaparinuksa u pedijatrijskih bolesnika nije ustanovljena. U otvorenom, retrospektivnom, nerandomiziranom, jednocentričnom kliničkom ispitivanju s jednom skupinom u kojem je sudjelovalo 366 pedijatrijskih bolesnika s VTE-om koji su bili liječeni fondaparinuksom, sigurnosni profil bio je kako slijedi:

Veliko krvarenje u skladu s definicijom ISTH-a (n=7; 1,9%): 1 bolesnik (0,3%) imao je klinički manifestno krvarenje, 3 bolesnika (0,8%) imala su veliko krvarenje i 3 bolesnika (0,8%) imala su veliko krvarenje koje je zahtijevalo kirurški zahvat. Veliko krvarenje rezultiralo je privremenim prekidom liječenja fondaparinuksom za 4 bolesnika i trajnim prekidom liječenja fondaparinuksom za 3 bolesnika. Nadalje, 8 bolesnika (2,2%) imalo je manifestno krvarenje koje nije bilo izravno pripisano podležećem stanju bolesnika i pri čemu je primijenjen krvni pripravak, a 4 bolesnika (1,1%) imala su krvarenje koje je zahtijevalo medicinski ili kirurški zahvat. Svi ti događaji zahtijevali su ili privremeni ili trajni prekid liječenja fondaparinuksom, osim za 1 bolesnika za kojeg nije zabilježen postupak poduzet u vezi s fondaparinuksom.

Kod još 65 bolesnika (17,8%) zabilježena su druga manifestna krvarenja ili menstrualno krvarenje koja su rezultirala medicinskim savjetovanjem i/ili zahvatom.

Zabilježeni su sljedeći štetni događaji od posebnog interesa (n=189; 51,6%): anemija (27%), trombocitopenija (18%), alergijske reakcije (1%) i hipokalijemija (14%).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Fondaparinuks u dozama višim od preporučene sheme doziranja može povećati rizik od krvarenja. Nema poznatog antidota za fondaparinuks.

Predoziranje povezano s komplikacijama krvarenja zahtijeva prekid liječenja i potragu za osnovnim uzrokom. Treba razmotriti primjereno liječenje poput kirurške hemostaze, nadomještanja krvi, transfuzije svježe plazme i plazmafereze.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antitrombotici.
ATK oznaka: B01AX05

Farmakodinamički učinci

Fondaparinuks je sintetski, selektivni inhibitor aktiviranog faktora X (Xa). Antitrombotsko djelovanje fondaparinuksa rezultat je selektivne inhibicije faktora Xa preko antitrombina III (antitrombin). Selektivnim vezanjem na antitrombin, fondaparinuks pojačava (oko 300 puta) prirodnu neutralizaciju faktora Xa antitrombinom. Neutralizacija faktora Xa prekida kaskadu zgrušavanja krvi, te sprječava i stvaranje trombina i razvoj tromba. Fondaparinuks ne inaktivira trombin (aktivirani faktor II) i nema učinka na trombocite.

Pri terapijskim dozama fondaparinuks ne utječe u klinički značajnoj mjeri na rutinske testove koagulacije, poput aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (APTV), aktiviranog vremena zgrušavanja, na protrombinsko vrijeme (PV)/internacionalni normalizirani omjer (INR) u plazmi, kao niti na vrijeme krvarenja i fibrinolitičko djelovanje. Međutim, zaprimljeni su i rijetki, pojedinačni izvještaji o produženju vrijednosti APTV-a. Pri višim dozama može doći do umjerenih promjena

APTV-a. Pri dozi od 10 mg koja se koristila u ispitivanjima interakcija, fondaparinuks nije značajno utjecao na antikoagulacijsku aktivnost varfarina (INR).

Fondaparinuks obično ne pokazuje križnu reakciju sa serumima bolesnika s heparinom induciranom trombocitopenijom (HIT). Ipak, zaprimljena su rijetka spontana izvješća o HIT-u u bolesnika liječenih fondaparinuksom.

Klinička ispitivanja

Klinički program za fondaparinuks u liječenju venske tromboembolije dizajniran je s ciljem da dokaže djelotvornost fondaparinuksa u liječenju duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE). Više od 4874 bolesnika ispitivano je u kontroliranim kliničkim ispitivanjima Faze II i III.

Liječenje duboke venske tromboze

U randomiziranom dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju bolesnika s potvrđenom dijagnozom akutne simptomatske DVT, fondaparinuks u dozi od 5 mg (tjelesna težina <50 kg), 7,5 mg (tjelesna težina ≥50 kg, ≤100 kg) ili 10 mg (tjelesna težina >100 kg) primijenjen s.c. jednom na dan uspoređivao se s enoksaparinom u dozi od 1 mg/kg primijenjenim s.c. dvaput na dan. Ukupno je liječeno 2192 bolesnika; liječenje je trajalo najmanje 5, a najviše 26 dana (prosječno 7 dana). Obje skupine primale su antagonist vitamina K, koji se počeo davati obično unutar 72 sata od prve primjene ispitivanog lijeka, a davao se tijekom 90 ± 7 dana, uz redovitu prilagodbu doze kako bi se postigla vrijednost INR od 2-3. Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je kombinacija potvrđenih simptomatskih rekurentnih VTE bez smrtnog ishoda, te VTE sa smrtnim ishodom prijavljenih do 97. dana liječenja. Pokazalo se da liječenje fondaparinuksom nije bilo inferiorno enoksaparinu (stopa VTE 3,9%, odnosno 4,1%).

Veliko krvarenje tijekom početnog razdoblja liječenja zabilježeno je u 1,1% bolesnika na fondaparinuksu, u usporedbi s 1,2% bolesnika na enoksaparinu.

Liječenje plućne embolije

Provedeno je randomizirano otvoreno kliničko ispitivanje u bolesnika s akutnim simptomima plućne embolije. Dijagnoza je potvrđena objektivnim testovima (sken pluća, angiografija pluća ili spiralni CT). Isključeni su bolesnici kojima je bila potrebna tromboliza, embolektomija ili uvođenje filtera u venu cavu. Randomizirani bolesnici mogli su prethodno primati nefrakcionirani heparin (UFH) tijekom faze probira, ali su isključeni bolesnici liječeni terapijskom dozom antikoagulansa tijekom više od 24 sata kao i oni s nekontroliranom hipertenzijom. Fondaparinuks u dozi od 5 mg (tjelesna težina <50 kg), 7,5 mg (tjelesna težina ≥50 kg, ≤100 kg) ili 10 mg (tjelesna težina >100 kg) primijenjen s.c. jednom na dan uspoređivao se s nefrakcioniranim heparinom primijenjenim u obliku i.v. bolusa (5000 i.j.) i nastavljenom kontinuiranom i.v. infuzijom prilagođenom tako da se održava vrijednost APTV-a od 1,5 – 2,5 puta kontrolne vrijednosti. Ukupno je liječeno 2184 bolesnika; u obje skupine liječenje je trajalo najmanje 5, a najviše 22 dana (prosječno 7 dana). Obje skupine primale su antagonist vitamina K, koji se počeo davati obično unutar 72 sata od prve primjene ispitivanog lijeka, a davao se tijekom 90 ± 7 dana, uz redovitu prilagodbu doze kako bi se postigla vrijednost INR od 2-3. Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je kombinacija potvrđenih simptomatskih rekurentnih VTE bez smrtnog ishoda, te VTE sa smrtnim ishodom prijavljenih do 97. dana liječenja. Pokazalo se da liječenje fondaparinuksom nije bilo inferiorno nefrakcioniranom heparinu (stopa VTE 3,8% odnosno 5,0%).

Veliko krvarenje tijekom početnog razdoblja liječenja zabilježeno je u 1,3% bolesnika na fondaparinuksu, u usporedbi s 1,1% bolesnika koji su primali nefrakcionirani heparin.

Liječenje venske tromboembolije (VTE) u pedijatrijskih bolesnika

Sigurnost i učinkovitost fondaparinuksa u pedijatrijskih bolesnika nisu ustanovljene u prospektivnim randomiziranim kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.2).

366 pedijatrijskih bolesnika bilo je neprekidno liječeno fondaparinuksom u otvorenom, retrospektivnom, nerandomiziranom, jednocentričnom kliničkom ispitivanju s jednom skupinom. Od tih 366 bolesnika, njih 313 s dijagnozom VTE-a bilo je uključeno u skup za analizu djelotvornosti, a od toga je za 221 bolesnika zabilježena upotreba fondaparinuksa tijekom > 14 dana i drugih antikoagulansa tijekom < 33% ukupnog razdoblja trajanja liječenja fondaparinuksom. Najčešća vrsta VTE-a bila je tromboza povezana s kateterom (N=179; 48,9%); 86 bolesnika imalo je trombozu donjih ekstremiteta, 22 bolesnika imala su trombozu cerebralnog sinusa i 9 bolesnika imalo je plućnu emboliju. Bolesnici su započeli s primanjem fondaparinuksa u dozi od 0,1 mg/kg jedanput na dan s time da su se doze zaokružile na najbližu dozu u napunjenoj štrcaljki (2,5 mg, 5 mg ili 7,5 mg) za bolesnike koji su težili više od 20 kg. Za bolesnike težine od 10 do 20 kg, doziranje se temeljilo na tjelesnoj težini bez zaokruživanja doze na najbližu dozu u napunjenoj štrcaljki. Razine fondaparinuksa praćene su nakon druge ili treće doze sve dok se nisu postigle terapijske razine. Razine fondaparinuksa zatim su praćene na tjednoj bazi u početku i zatim svakih 1 – 3 mjeseca tijekom ambulantnog liječenja. Doze su se prilagođavale kako bi se postigla vršna koncentracija fondaparinuksa u krvi unutar terapijskog cilja od 0,5 do 1,0 mg/l. Maksimalna doza nije smjela prekoračiti 7,5 mg/dan.

Bolesnici su primili početni medijan doze od približno 0,1 mg/kg tjelesne težine što predstavlja medijan doze od 1,37 mg u težinskoj skupini < 20 kg, 2,5 mg u težinskoj skupini od 20 do < 40 kg, 5 mg u skupini od 40 do < 60 kg i 7,5 mg u težinskoj skupini ≥ 60 kg. Na temelju medijana bilo je potrebno približno 3 dana da se postignu terapijske razine u svim dobnim skupinama (vidjeti dio 5.2). U ispitivanju je medijan trajanja liječenja fondaparinuksom bio 85,0 dana (raspon od 1 do 3768 dana).

Primarna mjera djelotvornosti temeljila se na mjerenju udjela pedijatrijskih bolesnika s potpunom razgradnjom ugruška do 3 mjeseca (± 15 dana). U tablicama 1 i 2 prikazan je sažetak potpune razgradnje ugruška bolesnikove osnovne VTE nakon 3 mjeseca prema dobnim i težinskim skupinama.

Tablica 1. Sažetak potpune razgradnje ugruška osnovne VTE do 3 mjeseca prema dobnim skupinama

Parametar	< 2 godine (N=30) n (%)	od ≥ 2 do < 6 godina (N=61) n (%)	od ≥ 6 do < 12 godina (N=72) n (%)	od ≥ 12 do < 18 godina (N=150) n (%)
Potpuna razgradnja najmanje jednog ugruška, n (%)	14 (46,7)	26 (42,6)	38 (52,8)	65 (43,3)
Potpuna razgradnja svih ugrušaka, n (%)	14 (46,7)	25 (41,0)	37 (51,4)	64 (42,7)

Tablica 2. Sažetak potpune razgradnje ugruška osnovne VTE do 3 mjeseca prema težinskim skupinama

Parametar	< 20 kg (N=91) n (%)	od 20 do < 40 kg (N=78) n (%)	od 40 do < 60 kg (N=70) n (%)	≥ 60 kg (N=73) n (%)
Potpuna razgradnja najmanje jednog ugruška, n (%)	42 (46,2)	42 (53,8)	30 (42,9)	28 (38,4)
Potpuna razgradnja svih ugrušaka, n (%)	41 (45,1)	42 (53,8)	29 (41,4)	27 (37,0)

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika fondaparinuksnatrija izvedena je iz koncentracija fondaparinuksa u plazmi, kvantitativno izmjerenih putem aktivnosti anti-Xa. Za kalibriranje anti-Xa testa može se koristiti samo

fondaparinuks (međunarodni standardi heparina i niskomolekularnog heparina nisu primjereni za tu svrhu). Stoga se koncentracija fondaparinuksa izražava u miligramima (mg).

Apsorpcija

Nakon supkutane primjene fondaparinuks se potpuno i vrlo brzo apsorbira (apsolutna bioraspoloživost 100%). Nakon pojedinačne supkutane injekcije fondaparinuksa od 2,5 mg mladim zdravim osobama, vršna koncentracija u plazmi (prosječni $C_{\max}$ = 0,34 mg/l) postiže se 2 sata nakon primjene doze. Koncentracije u plazmi u vrijednosti pola prosječnog $C_{\max}$ postižu se 25 minuta po primjeni doze.

U zdravih starijih osoba farmakokinetika fondaparinuksa primijenjenog supkutano je linearna u rasponu 2 do 8 mg. Pri doziranju jednom na dan, stanje dinamičke ravnoteže razina u plazmi postiže se nakon 3-4 dana, uz porast $C_{\max}$ i AUC od 1,3 puta.

Ocjena prosječnih vrijednosti (CV%) farmakokinetičkih parametara za fondaparinuks u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika nakon ugradnje umjetnog kuka, koji su primali fondaparinuks 2,5 mg jednom na dan su: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,39 (31%), $T_{\max}$ (h) – 2,8 (18%) i $C_{\min}$ (mg/l) – 0,14 (56%). U bolesnika s frakturom kuka povezanom s njihovom starijom životnom dobi, koncentracije fondaparinuksa u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže su: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,50 (32%), $C_{\min}$ (mg/l) – 0,19 (58%).

U liječenju DVT i PE, u bolesnika koji su primali fondaparinuks u dozi od 5 mg (tjelesna težina <50 kg), 7,5 mg (tjelesna težina 50 – 100 kg) ili 10 mg (tjelesna težina >100 kg), doza prilagođena tjelesnoj težini omogućuje sličnu izloženost u svim težinskim kategorijama. Prosječne vrijednosti (CV%) farmakokinetičkih parametara fondaparinuksa u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika s VTE koji su primali preporučene doze fondaparinuksa jednom na dan iznose: $C_{\max}$ (mg/l) – 1,41 (23 %), $T_{\max}$ (h) – 2,4 (8%) and $C_{\min}$ (mg/l) – 0,52 (45 %). Pridružena 5. i 95. percentila je 0,97 i 1,92 za $C_{\max}$ (mg/l), te 0,24 i 0,95 za $C_{\min}$ (mg/l).

Distribucija

Volumen raspodjele fondaparinuksa je ograničen (7 - 11 litara). *In vitro*, fondaparinuks se, ovisno o koncentraciji odgovarajuće doze u plazmi, u velikoj mjeri i specifično veže za antitrombinski protein (98,6% do 97,0% u rasponu koncentracije od 0,5 do 2 mg/l). Fondaparinuks se ne veže značajno na druge proteine plazme, uključujući trombocitni faktor 4 (PF4).

Budući da se fondaparinuks ne veže značajno na druge proteine plazme, osim na antitrombin, ne očekuju se interakcije s drugim lijekovima zbog istiskivanja s mjesta vezanja na proteine.

Biotransformacija

Iako nije u cijelosti ocijenjen, nema dokaza o metaboliziranju fondaparinuksa, a osobito nema dokaza o stvaranju aktivnih metabolita.

Fondaparinuks ne inhibira enzime CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 niti CYP3A4) *in vitro*. Stoga se ne očekuje da bi fondaparinuks ulazio u interakcije s drugim lijekovima *in vivo* inhibicijom metabolizma posredovanog CYP enzimima.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}$) iznosi oko 17 sati u zdravih mladih osoba, a oko 21 sat u starijih zdravim osoba. Fondaparinuks se 64 – 77 % izlučuje putem bubrega u neizmijenjenom obliku.

Posebne skupine bolesnika

Pedijatrijski bolesnici - farmakokinetički parametri supkutane primjene fondaparinuksa jedanput na dan izmjereni kao aktivnost anti-Xa karakterizirani su u retrospektivnom ispitivanju FDPX-IJS-7001 u pedijatrijskih bolesnika. Približno 60% bolesnika nije trebalo prilagođavanje doze za postizanje terapijske koncentracije fondaparinuksa u krvi (0,5 – 1,0 mg/l) tijekom trajanja liječenja. Gotovo 20% bolesnika trebalo je jedno prilagođavanje doze, 11% trebalo je dva prilagođavanja doze i približno

10% trebalo je više od dva prilagođavanja doze tijekom trajanja liječenja kako bi se postigle terapijske koncentracije fondaparinuksa (vidjeti tablicu 3).

Tablica 3. Primijenjena prilagođavanja doze tijekom ispitivanja FDPX-IJS-7001

Razine anti-Xa na temelju fondaparinuksa (mg/l)	Prilagođavanje doze
<0,3	Povećanje doze za 0,03 mg/kg
0,3 – 0,49	Povećanje doze za 0,01 mg/kg
0,5 – 1	Bez promjene
1,01 – 1,2	Smanjenje doze za 0,01 mg/kg
>1,2	Smanjenje doze za 0,03 mg/kg

Farmakokinetička svojstva supkutane primjene fondaparinuksa jedanput na dan izmjerena kao aktivnost anti-Xa karakterizirana su u 24 pedijatrijska bolesnika s VTE-om. PK model pedijatrijske populacije razvijen je kombiniranjem pedijatrijskih PK podataka s podacima odraslih bolesnika. PK model populacije predvidio je da su vrijednosti C_{max} i C_{min} postignute u pedijatrijskih bolesnika približno jednake vrijednostima C_{max} i C_{min} postignutima u odraslih bolesnika, što ukazuje na to da je režim doziranja od 0,1 mg/kg/dan odgovarajući. Nadalje, opaženi pedijatrijski podaci nalaze se unutar 95%-tnog intervala predviđanja za podatke odraslih bolesnika što daje dodatne dokaze u prilog tomu da je 0,1 mg/kg/dan odgovarajuća doza u pedijatrijskih bolesnika.

Stariji bolesnici - bubrežna funkcija može slabiti s dobi, te stoga starije osobe mogu imati smanjeni kapacitet izlučivanja. U bolesnika starijih od 75 godina kojima je potreban ortopedski zahvat i koji su primali fondaparinuks 2,5 mg jednom na dan, procijenjeni klirens iz plazme bio je 1,2 do 1,4 puta manji nego u bolesnika mlađih od 65 godina. Sličan uzorak je zabilježen u liječenju DVT i PE.

Oštećenje funkcije bubrega - u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega (klirens kreatinina >80 ml/min), kojima je bio potreban ortopedski zahvat i koji su primali fondaparinuks 2,5 mg jednom na dan, klirens iz plazme je 1,2 do 1,4 puta manji u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 50 do 80 ml/min), a prosječno 2 puta manji u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30 do 50 ml/min). U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min), klirens iz plazme je oko 5 puta manji nego kod normalne bubrežne funkcije. Pripadajuće terminalne vrijednosti poluživota iznosile su 29 sati kod umjerenog, te 72 sata kod teškog oštećenja funkcije bubrega. Sličan uzorak je zabilježen u liječenju DVT i PE.

Tjelesna težina - klirens iz plazme fondaparinuksa povećava se s povećanjem tjelesne težine (povećanje od 9% na 10 kg).

Spol - nisu zabilježene razlike obzirom na spol nakon prilagodbe prema tjelesnoj težini.

Rasa - farmakokinetičke razlike među rasama nisu prospektivno ispitivane. Međutim, studija provedena na zdravim osobama u Aziji (Japanci), nije pokazala drugačiji farmakokinetički profil u usporedbi sa zdravim bijelcima. Isto tako, nisu zabilježene razlike u klirensu iz plazme između crnaca i bijelaca nakon ortopedskih operacija.

Oštećenje funkcije jetre - nakon supkutane primjene jedne doze fondaparinuksa u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B), ukupni (vezani i nevezani) C_{max} se smanjio za 22%, a AUC za 39%, u odnosu na ispitanike s normalnom jetrenom funkcijom. Snižene koncentracije fondaparinuksa u plazmi pripisane su smanjenom vezivanju na ATIII, kao posljedici njegove snižene plazmatske koncentracije u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije, što je rezultiralo povećanim bubrežnim klirensom fondaparinuksa. Posljedično se u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre ne očekuje promjena koncentracije slobodnog fondaparinuksa, te na temelju farmakokinetike nije potrebna prilagodba doze.

Farmakokinetika fondaparinuksa nije ispitivana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja farmakološke sigurnosti i genotoksičnosti. Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza i reproduktivne toksičnosti nisu pokazala nikakav posebni rizik, ali zbog ograničene izloženosti ispitivanih životinjskih vrsta ne dokumentiraju dovoljno sigurnosne granice.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
voda za injekcije
kloridna kiselina
natrijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C. Ne zamrzavati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena štrcaljka (1 ml) (staklo tipa I) s gumenim klipom (klorbutil guma) i pričvršćenom injekcijskom iglom (27 G x 12,7 mm).

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml dostupna je u pakiranjima s 2, 7, 10 ili 20 napunjenih štrcaljki. Dvije su vrste štrcaljki:

- štrcaljka s ružičastim klipom i automatskim sigurnosnim sustavom za iglu
- štrcaljka s ružičastim klipom i ručnim sigurnosnim sustavom za iglu

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanje lijekom

Supkutana injekcija daje se na isti način kao i s klasičnom štrcaljkom.

Parenteralne otopine treba prije uporabe pregledati na prisutnost stranih čestica i promjenu boje.

Upute za samoinjiciranje navedene su u uputi o lijeku.

Zaštitni sustav injekcijske igle na Arixtra napunjenim štrcaljkama oblikovan je kao sigurnosni sustav za zaštitu od slučajnog uboda nakon injiciranja.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima. Ovaj lijek je namijenjen za jednokratnu uporabu.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. ožujka 2002.
Datum posljednje obnove odobrenja: 20. travnja 2007.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Arixtra 10 mg/0,8 ml otopina za injekciju, napunjena štrcaljka

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka napunjena štrcaljka sadrži 10 mg fondaparinuksnatrija u 0,8 ml otopine za injekciju.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Otopina je bistra i bezbojna do žućkasta tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje odraslih osoba s dubokom venskom trombozom (DVT) i liječenje akutne plućne embolije (PE), osim u hemodinamski nestabilnih bolesnika ili bolesnika kojima je potrebna tromboliza ili embolektomija pluća.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza fondaparinuksa je 7,5 mg (za bolesnike tjelesne težine ≥ 50 i ≤ 100 kg) jedanput na dan, primijenjeno supkutano injekcijom. Za bolesnike tjelesne težine < 50 kg preporučena doza je 5 mg. Za bolesnike tjelesne težine > 100 kg preporučena doza je 10 mg.

Liječenje treba nastaviti najmanje 5 dana, te dok se ne uspostavi adekvatno liječenje oralnim antikoagulansima (internacionalni normalizirani omjer (INR) 2 do 3). Istovremeno liječenje oralnim antikoagulansima treba započeti što je prije moguće, a obično unutar 72 sata. Prosječno trajanje liječenja u kliničkim ispitivanjima bilo je 7 dana, a kliničko iskustvo s liječenjem duljim od 10 dana je ograničeno.

Posebne skupine bolesnika

Stariji bolesnici - nije potrebna prilagodba doziranja. U bolesnika starih ≥ 75 godina fondaparinuks treba koristiti uz oprez jer se bubrežna funkcija smanjuje s dobi (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega - fondaparinuks treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4).

Ne postoje iskustva primjene u podskupini bolesnika s tjelesnom težinom > 100 kg i umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 30 - 50 ml/min). Na temelju farmakokinetičkih modela, u toj se podskupini može razmotriti smanjenje dnevne doze s početnih 10 mg na 7,5 mg dnevno (vidjeti dio 4.4.)

Fondaparinuks ne treba primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje funkcije jetre - nije potrebna prilagodba doziranja u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre fondaparinuks treba koristiti uz oprez, jer njegova primjena u toj skupini bolesnika nije ispitivana (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija - ne preporuča se primjena fondaparinuksa u bolesnika mlađih od 17 godina zbog ograničenih podataka o sigurnosti primjene i djelotvornosti (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Način primjene

Fondaparinuks se primjenjuje dubokom supkutanom injekcijom dok bolesnik leži. Injekciju treba naizmjenično aplicirati u lijevu i desnu anterolateralnu, te lijevu i desnu posterolateralnu trbušnu stijenku. Kako bi se izbjegao gubitak lijeka, pri uporabi štrcaljke nemojte istiskivati mjehurić zraka prije injiciranja. Iglu treba uvesti cijelom dužinom okomito u nabor kože koji se drži između palca i kažiprsta; nabor kože treba držati cijelo vrijeme injiciranja.

Za dodatne upute za primjenu, rukovanje i odlaganje vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- poznata preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- aktivno klinički značajno krvarenje
- akutni bakterijski endokarditis
- teško oštećenje funkcije bubrega definirano kao klirens kreatinina <30 ml/min.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Fondaparinuks je namijenjen samo za supkutanu primjenu. Nemojte ga primijeniti intramuskularno.

Ograničeno je kliničko iskustvo primjene fondaparinuksa u hemodinamski nestabilnih bolesnika, a nema iskustva primjene u bolesnika kojima je potrebna tromboliza, embolektomija ili uvođenje filtera u venu cavu.

Krvarenje

Fondaparinuks treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s povećanim rizikom od krvarenja, poput bolesnika s urođenim ili stečenim poremećajima zgrušavanja krvi (npr. s brojem trombocita $<50\,000/\text{mm}^3$), aktivnom ulcerativnom gastrointestinalnom bolešću i nedavnim intrakranijalnim krvarenjem ili u bolesnika koji su nedavno imali operaciju mozga, kralježnice ili očiju kao i u dolje navedenim posebnim skupinama bolesnika.

Kao i ostale antikoagulanse, fondaparinuks treba primjenjivati uz oprez u bolesnika koji su nedavno podvrgnuti operativnom zahvatu (< 3 dana) i to tek nakon što je uspostavljena kirurška hemostaza.

Lijekovi koji mogu povećati rizik od krvarenja ne smiju se primjenjivati istodobno s fondaparinuksom. U skupinu takvih lijekova ulaze dezirudin, fibrinolitički lijekovi, antagonisti receptora GP IIb/IIIa, heparin, heparinoidi ili niskomolekularni heparin (LMWH). Tijekom liječenja VTE, istodobno liječenje antagonistom vitamina K treba primijeniti u skladu s podacima u Poglavlju 4.5. Ostale antitrombotične lijekove (acetilsalicilnu kiselinu, dipiridamol, sulfinpirazon, tiklopidin ili klopidoogrel) kao i nesteroidne antireumatike treba primjenjivati uz oprez. Ako je istodobna primjena neophodna, potrebno je pažljivo pratiti bolesnika.

Spinalna/epiduralna anestezija

U bolesnika koji primaju fondaparinuks za liječenje VTE, a ne za profilaksu, u slučaju kirurškog zahvata ne smije se koristiti spinalna/epiduralna anestezija.

Stariji bolesnici

U starijoj populaciji povećan je rizik od krvarenja. Budući da bubrežna funkcija općenito opada s dobi, stariji bolesnici mogu imati smanjeno izlučivanje i povećanu izloženost fondaparinuksu (vidjeti dio 5.2). Incidencija krvarenja u bolesnika koji su primali preporučene doze za liječenje DVT ili PE bila je 3% u dobnoj skupini <65 godina, 4,5% u bolesnika starih 65-75 godina, te 6,5% u starijih od 75 godina. U bolesnika u istim dobnim skupinama koji su primali preporučene doze enoksaparina za liječenje DVT, incidencija krvarenja bila je 2,5%, 3,6%, odnosno 8,3%, dok je u bolesnika koji su primali preporučene doze UFH za liječenje PE ona iznosila 5,5%, 6,6% odnosno 7,4%. Fondaparinuks treba koristiti uz oprez u starijih bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Mala tjelesna težina

Ograničeno je kliničko iskustvo u bolesnika tjelesne težine <50 kg. U toj populaciji fondaparinuks treba koristiti uz oprez pri dnevnoj dozi od 5 mg (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Rizik od krvarenja veći je što je oštećenje bubrežne funkcije teže. Poznato je da se fondaparinuks najvećim dijelom izlučuje putem bubrega. Incidencija krvarenja u bolesnika koji su primali preporučene doze za liječenje DVT ili PE iznosila je 3,0% (34/1132) u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, 4,4% (32/733) u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega, 6,6% (21/318) u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega i 14,5% (8/55) u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega. U bolesnika u istim skupinama prema bubrežnoj funkciji koji su primali preporučene doze enoksaparina za liječenje DVT, incidencija krvarenja bila je 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) odnosno 11,1% (2/18), dok je u bolesnika koji su primali preporučene doze UFH za liječenje PE ona iznosila 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) odnosno 10,7% (3/28).

Primjena fondaparinuksa je kontraindicirana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min), a treba je koristiti uz oprez u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30 - 50 ml/min). Liječenje ne smije trajati dulje nego što je ispitivano u kliničkim studijama (prosječno 7 dana) (vidjeti dio 4.2, 4.3 i 5.2).

Nema iskustva u podskupini bolesnika koji imaju i veliku tjelesnu težinu (>100 kg) i umjereno oštećenje bubrega (klirens kreatinina 30 - 50 ml/min). Fondaparinuks treba koristiti uz oprez u tih bolesnika. Na temelju rezultata farmakokinetičkog modeliranja može se u toj skupini nakon početne doze od 10 mg na dan razmotriti smanjenje doze na 7,5 mg na dan (vidjeti dio 4.2).

Teško oštećenje funkcije jetre

Treba oprezno razmotriti primjenu fondaparinuksa zbog povećanog rizika od krvarenja uslijed nedostatka faktora koagulacije u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici s trombocitopenijom izazvanom heparinom

Fondaparinuks treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s anamnezom HIT-a. Djelotvornost i sigurnost primjene fondaparinuksa nisu formalno ispitivane u bolesnika s HIT-om tipa II. Fondaparinuks se ne veže na trombocitni faktor 4 i obično ne pokazuje križnu reakciju sa serumima bolesnika s trombocitopenijom induciranom heparinom (HIT) tipa II. Međutim, prijavljeni su rijetka spontana izvješća HIT-a u bolesnika liječenih fondaparinuksom.

Alergija na lateks

Štitnik za iglu na napunjenoj štrcaljki može sadržavati suhu prirodnu lateks gumu koja može izazvati alergijsku reakciju u osoba preosjetljivih na lateks.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Rizik od krvarenja povećava se istodobnom primjenom fondaparinuksa i lijekova koji mogu povećati rizik od krvarenja (vidjeti dio 4.4).

U kliničkim ispitivanjima s fondaparinuksom, oralni antikoagulansi (varfarin) nisu pokazali interakciju s farmakokinetikom fondaparinuksa; pri dozi od 10 mg koja se koristila u ispitivanjima interakcija, fondaparinuks nije utjecao na antikoagulacijsku aktivnost varfarina (INR).

Inhibitori trombocita (acetilsalicilna kiselina), nesteroidni antireumatici (piroksikam) i digoksin ne ulaze u interakcije s farmakokinetikom fondaparinuksa. Pri dozi od 10 mg koja se koristila u ispitivanjima interakcija, fondaparinuks nije utjecao na vrijeme krvarenja tijekom liječenja acetilsalicilnom kiselinom ni piroksikamom, kao niti na farmakokinetiku digoksina u stanju dinamičke ravnoteže.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema kliničkih podataka o izloženosti lijeku tijekom trudnoće. Zbog ograničene izloženosti, rezultati ispitivanja na životinjama o utjecaju na trudnoću, embrio-fetalni razvoj, porod i postnatalni razvoj nisu dovoljni. Fondaparinuks se ne smije propisivati trudnicama osim kada je to nedvojbeno neophodno.

Dojenje

Fondaparinuks se izlučuje u mlijeko štakora, ali nije poznato izlučuje li se u majčino mlijeko. Ne preporuča se dojenje tijekom liječenja fondaparinuksom. Međutim, malo je vjerojatno da bi kod dojenčeta moglo doći do peroralne apsorpcije.

Plodnost

Nema raspoloživih podataka o učinku fondaparinuksa na plodnost u ljudi. Studije na životinjama ne pokazuju utjecaj na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

4.8 Nuspojave

Najčešće prijavljene ozbiljne nuspojave primjene fondaparinuksa su krvarenje (na različitim mjestima, uključujući i rijetke slučajeve intrakranijalnog/intracerebralnog i retroperitonealnog krvarenja). Fondaparinuks treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji imaju povišeni rizik od nastanka krvarenja (vidjeti dio 4.4).

Sigurnost primjene fondaparinuksa procijenjena je u:

- 3595 bolesnika nakon velikog ortopedskog kirurškog zahvata donjih ekstremiteta liječenih do 9 dana (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml i Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 327 bolesnika nakon operacije prijeloma kuka koji su nakon početne jednotjedne profilakse liječeni tijekom 3 tjedna (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml i Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 1407 bolesnika nakon abdominalnog kirurškog zahvata liječenih do 9 dana (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml i Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 425 nekirurških bolesnika s rizikom od tromboembolijskih komplikacija liječenih do 14 dana (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml i Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 10 057 bolesnika liječenih od akutnog koronarnog sindroma nestabilne angine (engl. *unstable angina*, UA) ili infarkta miokarda bez elevacije ST-spojnice (engl. *non-ST segment elevation myocardial infarction*, NSTEMI) (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 6036 bolesnika liječenih od akutnog koronarnog sindroma infarkta miokarda s elevacijom ST-spojnice (engl. *ST segment elevation myocardial infarction*, STEMI) (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)

- 2517 bolesnika liječenih od venske tromboembolije (VTE), liječenih fondaparinuksom prosječno 7 dana (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml i Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Te nuspojave treba interpretirati u kirurškom i medicinskom kontekstu indikacija. Profil štetnih događaja prijavljen u sklopu programa za akutni koronarni sindrom u skladu je s nuspojavama primijećenim u sklopu profilakse za VTE

Nuspojave su navedene u nastavku prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalosti su definirane na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Klasifikacija organskih sustava MedDRA	često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
<i>Infekcije i infestacije</i>			postoperativne infekcije rane
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	anemija, postoperativno krvarenje, uterovaginalno krvarenje*, hemoptiza, hematurija, hematoma, krvarenje desni, purpura, epistaksa, gastrointestinalno krvarenje, hemartroza*, krvarenje oka*, modrice*	trombocitopenija, trombocitemija, poremećaji trombocita, poremećaj koagulacije	retroperitonealno krvarenje*, krvarenje jetre, intrakranijalno/ intracerebralno krvarenje*
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>			alergijska reakcija (uključujući vrlo rijetke prijave angioedema, anafilaktoidnih/ anafilaktičkih reakcija)
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>			hipokalijemija, povišene razine neproteinskih dušičnih tvari (Npn) ¹ *
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>		glavobolja	anksioznost, konfuzija, omaglica, somnolencija, vrtoglavica
<i>Krvožilni poremećaji</i>			hipotenzija
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</i>		dispneja	kašalj
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>		mučnina, povraćanje	bol u abdomenu, dispepsija, gastritis, konstipacija, proljev
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>		odstupanja u testovima funkcije jetre, povišena razina jetrenih enzima	bilirubinemija
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		eritematozni osip, pruritus	
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>		edemi, periferni edemi, bol, vrućica, bol u prsištu, sekrecija iz rane	reakcija na mjestu injiciranja, bolovi u nogama, umor, navale crvenila, sinkopa, navale vrućine, genitalni edem

⁽¹⁾ Npn označava neproteinske dušične spojeve poput ureje, mokraćne kiseline, aminokiseline itd.

* Nuspojave su se pojavile pri višim dozama 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml i 10 mg/0,8 ml.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost fondaparinuksa u pedijatrijskih bolesnika nije ustanovljena. U otvorenom, retrospektivnom, nerandomiziranom, jednocentričnom kliničkom ispitivanju s jednom skupinom u kojem je sudjelovalo 366 pedijatrijskih bolesnika s VTE-om koji su bili liječeni fondaparinuksom, sigurnosni profil bio je kako slijedi:

Veliko krvarenje u skladu s definicijom ISTH-a (n=7; 1,9%): 1 bolesnik (0,3%) imao je klinički manifestno krvarenje, 3 bolesnika (0,8%) imala su veliko krvarenje i 3 bolesnika (0,8%) imala su veliko krvarenje koje je zahtijevalo kirurški zahvat. Veliko krvarenje rezultiralo je privremenim prekidom liječenja fondaparinuksom za 4 bolesnika i trajnim prekidom liječenja fondaparinuksom za 3 bolesnika. Nadalje, 8 bolesnika (2,2%) imalo je manifestno krvarenje koje nije bilo izravno pripisano podležećem stanju bolesnika i pri čemu je primijenjen krvni pripravak, a 4 bolesnika (1,1%) imala su krvarenje koje je zahtijevalo medicinski ili kirurški zahvat. Svi ti događaji zahtijevali su ili privremeni ili trajni prekid liječenja fondaparinuksom, osim za 1 bolesnika za kojeg nije zabilježen postupak poduzet u vezi s fondaparinuksom.

Kod još 65 bolesnika (17,8%) zabilježena su druga manifestna krvarenja ili menstrualno krvarenje koja su rezultirala medicinskim savjetovanjem i/ili zahvatom.

Zabilježeni su sljedeći štetni događaji od posebnog interesa (n=189; 51,6%): anemija (27%), trombocitopenija (18%), alergijske reakcije (1%) i hipokalijemija (14%).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Fondaparinuks u dozama višim od preporučene sheme doziranja može povećati rizik od krvarenja. Nema poznatog antidota za fondaparinuks.

Predoziranje povezano s komplikacijama krvarenja zahtijeva prekid liječenja i potragu za osnovnim uzrokom. Treba razmotriti primjereno liječenje poput kirurške hemostaze, nadomještanja krvi, transfuzije svježe plazme i plazmafereze.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antitrombotici
ATK oznaka: B01AX05

Farmakodinamički učinci

Fondaparinuks je sintetski, selektivni inhibitor aktiviranog faktora X (Xa). Antitrombotsko djelovanje fondaparinuksa rezultat je selektivne inhibicije faktora Xa preko antitrombina III (antitrombin). Selektivnim vezanjem na antitrombin, fondaparinuks pojačava (oko 300 puta) prirodnu neutralizaciju faktora Xa antitrombinom. Neutralizacija faktora Xa prekida kaskadu zgrušavanja krvi, te sprječava i stvaranje trombina i razvoj tromba. Fondaparinuks ne inaktivira trombin (aktivirani faktor II) i nema učinka na trombocite.

Pri terapijskim dozama fondaparinuks ne utječe u klinički značajnoj mjeri na rutinske testove koagulacije, poput aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (APTV), aktiviranog vremena zgrušavanja, na protrombinsko vrijeme (PV)/internacionalni normalizirani omjer (INR) u plazmi, kao niti na vrijeme krvarenja i fibrinolitičko djelovanje. Međutim, zaprimljeni su i rijetki, pojedinačni izvještaji o produženju vrijednosti APTV-a. Pri višim dozama može doći do umjerenih promjena

APTV-a. Pri dozi od 10 mg koja se koristila u ispitivanjima interakcija, fondaparinuks nije značajno utjecao na antikoagulacijsku aktivnost varfarina (INR).

Fondaparinuks obično ne pokazuje križnu reakciju sa serumima bolesnika s heparinom induciranom trombocitopenijom (HIT). Ipak, zaprimljena su rijetka spontana izvješća o HIT-u u bolesnika liječenih fondaparinuksom.

Klinička ispitivanja

Klinički program za fondaparinuks u liječenju venske tromboembolije dizajniran je s ciljem da dokaže djelotvornost fondaparinuksa u liječenju duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE). Više od 4874 bolesnika ispitivano je u kontroliranim kliničkim ispitivanjima Faze II i III.

Liječenje duboke venske tromboze

U randomiziranom dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju bolesnika s potvrđenom dijagnozom akutne simptomatske DVT, fondaparinuks u dozi od 5 mg (tjelesna težina <50 kg), 7,5 mg (tjelesna težina ≥50 kg, ≤100 kg) ili 10 mg (tjelesna težina >100 kg) primijenjen s.c. jednom na dan uspoređivao se s enoksaparinom u dozi od 1 mg/kg primijenjenim s.c. dvaput na dan. Ukupno je liječeno 2192 bolesnika; liječenje je trajalo najmanje 5, a najviše 26 dana (prosječno 7 dana). Obje skupine primale su antagonist vitamina K, koji se počeo davati obično unutar 72 sata od prve primjene ispitivanog lijeka, a davao se tijekom 90 ± 7 dana, uz redovitu prilagodbu doze kako bi se postigla vrijednost INR od 2-3. Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je kombinacija potvrđenih simptomatskih rekurentnih VTE bez smrtnog ishoda, te VTE sa smrtnim ishodom prijavljenih do 97. dana liječenja. Pokazalo se da liječenje fondaparinuksom nije bilo inferiorno enoksaparinu (stopa VTE 3,9%, odnosno 4,1%).

Veliko krvarenje tijekom početnog razdoblja liječenja zabilježeno je u 1,1% bolesnika na fondaparinuksu, u usporedbi s 1,2% bolesnika na enoksaparinu.

Liječenje plućne embolije

Provedeno je randomizirano otvoreno kliničko ispitivanje u bolesnika s akutnim simptomima plućne embolije. Dijagnoza je potvrđena objektivnim testovima (sken pluća, angiografija pluća ili spiralni CT). Isključeni su bolesnici kojima je bila potrebna tromboliza, embolektomija ili uvođenje filtera u venu cavu. Randomizirani bolesnici mogli su prethodno primati nefrakcionirani heparin (UFH) tijekom faze probira, ali su isključeni bolesnici liječeni terapijskom dozom antikoagulansa tijekom više od 24 sata kao i oni s nekontroliranom hipertenzijom. Fondaparinuks u dozi od 5 mg (tjelesna težina <50 kg), 7,5 mg (tjelesna težina ≥50 kg, ≤100 kg) ili 10 mg (tjelesna težina >100 kg) primijenjen s.c. jednom na dan uspoređivao se s nefrakcioniranim heparinom primijenjenim u obliku i.v. bolusa (5000 i.j.) i nastavljenom kontinuiranom i.v. infuzijom prilagođenom tako da se održava vrijednost APTV-a od 1,5 – 2,5 puta kontrolne vrijednosti. Ukupno je liječeno 2184 bolesnika; u obje skupine liječenje je trajalo najmanje 5, a najviše 22 dana (prosječno 7 dana). Obje skupine primale su antagonist vitamina K, koji se počeo davati obično unutar 72 sata od prve primjene ispitivanog lijeka, a davao se tijekom 90 ± 7 dana, uz redovitu prilagodbu doze kako bi se postigla vrijednost INR od 2-3. Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je kombinacija potvrđenih simptomatskih rekurentnih VTE bez smrtnog ishoda, te VTE sa smrtnim ishodom prijavljenih do 97. dana liječenja. Pokazalo se da liječenje fondaparinuksom nije bilo inferiorno nefrakcioniranom heparinu (stopa VTE 3,8% odnosno 5,0%).

Veliko krvarenje tijekom početnog razdoblja liječenja zabilježeno je u 1,3% bolesnika na fondaparinuksu, u usporedbi s 1,1% bolesnika koji su primali nefrakcionirani heparin.

Liječenje venske tromboembolije (VTE) u pedijatrijskih bolesnika

Sigurnost i učinkovitost fondaparinuksa u pedijatrijskih bolesnika nisu ustanovljene u prospektivnim randomiziranim kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.2).

366 pedijatrijskih bolesnika bilo je neprekidno liječeno fondaparinuksom u otvorenom, retrospektivnom, nerandomiziranom, jednocentričnom kliničkom ispitivanju s jednom skupinom. Od tih 366 bolesnika, njih 313 s dijagnozom VTE-a bilo je uključeno u skup za analizu djelotvornosti, a od toga je za 221 bolesnika zabilježena upotreba fondaparinuksa tijekom >14 dana i drugih antikoagulansa tijekom <33% ukupnog razdoblja trajanja liječenja fondaparinuksom. Najčešća vrsta VTE-a bila je tromboza povezana s kateterom (N=179; 48,9%); 86 bolesnika imalo je trombozu donjih ekstremiteta, 22 bolesnika imala su trombozu cerebralnog sinusa i 9 bolesnika imalo je plućnu emboliju. Bolesnici su započeli s primanjem fondaparinuksa u dozi od 0,1 mg/kg jedanput na dan s time da su se doze zaokružile na najbližu dozu u napunjenoj štrcaljki (2,5 mg, 5 mg ili 7,5mg) za bolesnike koji su težili više od 20 kg. Za bolesnike težine od 10 do 20 kg, doziranje se temeljilo na tjelesnoj težini bez zaokruživanja doze na najbližu dozu u napunjenoj štrcaljki. Razine fondaparinuksa praćene su nakon druge ili treće doze sve dok se nisu postigle terapijske razine. Razine fondaparinuksa zatim su praćene na tjednoj bazi u početku i zatim svakih 1 – 3 mjeseca tijekom ambulantnog liječenja. Doze su se prilagođavale kako bi se postigla vršna koncentracija fondaparinuksa u krvi unutar terapijskog cilja od 0,5 do 1,0 mg/l. Maksimalna doza nije smjela prekoračiti 7,5 mg/dan.

Bolesnici su primili početni medijan doze od približno 0,1 mg/kg tjelesne težine što predstavlja medijan doze od 1,37 mg u težinskoj skupini <20 kg, 2,5 mg u težinskoj skupini od 20 do <40 kg, 5 mg u skupini od 40 do <60 kg i 7,5 mg u težinskoj skupini ≥60 kg. Na temelju medijana bilo je potrebno približno 3 dana da se postignu terapijske razine u svim dobnim skupinama (vidjeti dio 5.2). U ispitivanju je medijan trajanja liječenja fondaparinuksom bio 85,0 dana (raspon od 1 do 3768 dana).

Primarna mjera djelotvornosti temeljila se na mjerenju udjela pedijatrijskih bolesnika s potpunom razgradnjom ugruška do 3 mjeseca (± 15 dana). U tablicama 1 i 2 prikazan je sažetak potpune razgradnje ugruška bolesnikove osnovne VTE nakon 3 mjeseca prema dobnim i težinskim skupinama.

Tablica 1. Sažetak potpune razgradnje ugruška osnovne VTE do 3 mjeseca prema dobnim skupinama

Parametar	<2 godine (N=30) n (%)	od ≥2 do <6 godina (N=61) n (%)	od ≥6 do <12 godina (N=72) n (%)	od ≥12 do <18 godina (N=150) n (%)
Potpuna razgradnja najmanje jednog ugruška, n (%)	14 (46,7)	26 (42,6)	38 (52,8)	65 (43,3)
Potpuna razgradnja svih ugrušaka, n (%)	14 (46,7)	25 (41,0)	37 (51,4)	64 (42,7)

Tablica 2. Sažetak potpune razgradnje ugruška osnovne VTE do 3 mjeseca prema težinskim skupinama

Parametar	<20 kg (N=91) n (%)	od 20 do <40 kg (N=78) n (%)	od 40 do <60 kg (N=70) n (%)	≥ 60 kg (N=73) n (%)
Potpuna razgradnja najmanje jednog ugruška, n (%)	42 (46,2)	42 (53,8)	30 (42,9)	28 (38,4)
Potpuna razgradnja svih ugrušaka, n (%)	41 (45,1)	42 (53,8)	29 (41,4)	27 (37,0)

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika fondaparinuksnatrija izvedena je iz koncentracija fondaparinuksa u plazmi, kvantitativno izmjerenih putem aktivnosti anti-Xa. Za kalibriranje anti-Xa testa može se koristiti samo fondaparinuks (međunarodni standardi heparina i niskomolekularnog heparina nisu primjereni za tu svrhu). Stoga se koncentracija fondaparinuksa izražava u miligramima (mg).

Apsorpcija

Nakon supkutane primjene fondaparinuks se potpuno i vrlo brzo apsorbira (apsolutna bioraspoloživost 100%). Nakon pojedinačne supkutane injekcije fondaparinuksa od 2,5 mg mladim zdravim osobama, vršna koncentracija u plazmi (prosječni $C_{\max}$ = 0,34 mg/l) postiže se 2 sata nakon primjene doze. Koncentracije u plazmi u vrijednosti pola prosječnog $C_{\max}$ postižu se 25 minuta po primjeni doze.

U zdravih starijih osoba farmakokinetika fondaparinuksa primijenjenog supkutano je linearna u rasponu 2 do 8 mg. Pri doziranju jednom na dan, stanje dinamičke ravnoteže razina u plazmi postiže se nakon 3-4 dana, uz porast $C_{\max}$ i AUC od 1,3 puta.

Ocjena prosječnih vrijednosti (CV%) farmakokinetičkih parametara za fondaparinuks u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika nakon ugradnje umjetnog kuka, koji su primali fondaparinuks 2,5 mg jednom na dan su: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,39 (31%), $T_{\max}$ (h) – 2,8 (18%) i $C_{\min}$ (mg/l) – 0,14 (56%). U bolesnika s frakturom kuka povezanom s njihovom starijom životnom dobi, koncentracije fondaparinuksa u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže su: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,50 (32%), $C_{\min}$ (mg/l) – 0,19 (58%).

U liječenju DVT i PE, u bolesnika koji su primali fondaparinuks u dozi od 5 mg (tjelesna težina <50 kg), 7,5 mg (tjelesna težina 50 – 100 kg) ili 10 mg (tjelesna težina >100 kg), doza prilagođena tjelesnoj težini omogućuje sličnu izloženost u svim težinskim kategorijama. Prosječne vrijednosti (CV%) farmakokinetičkih parametara fondaparinuksa u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika s VTE koji su primali preporučene doze fondaparinuksa jednom na dan iznose: $C_{\max}$ (mg/l) – 1,41 (23 %), $T_{\max}$ (h) – 2,4 (8%) and $C_{\min}$ (mg/l) – 0,52 (45 %). Pridružena 5. i 95. percentila je 0,97 i 1,92 za $C_{\max}$ (mg/l), te 0,24 i 0,95 za $C_{\min}$ (mg/l).

Distribucija

Volumen raspodjele fondaparinuksa je ograničen (7 - 11 litara). *In vitro*, fondaparinuks se, ovisno o koncentraciji odgovarajuće doze u plazmi, u velikoj mjeri i specifično veže za antitrombinski protein (98,6% do 97,0% u rasponu koncentracije od 0,5 do 2 mg/l). Fondaparinuks se ne veže značajno na druge proteine plazme, uključujući trombocitni faktor 4 (PF4).

Budući da se fondaparinuks ne veže značajno na druge proteine plazme, osim na antitrombin, ne očekuju se interakcije s drugim lijekovima zbog istiskivanja s mjesta vezanja na proteine.

Biotransformacija

Iako nije u cijelosti ocijenjen, nema dokaza o metaboliziranju fondaparinuksa, a osobito nema dokaza o stvaranju aktivnih metabolita.

Fondaparinuks ne inhibira enzime CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 niti CYP3A4) *in vitro*. Stoga se ne očekuje da bi fondaparinuks ulazio u interakcije s drugim lijekovima *in vivo* inhibicijom metabolizma posredovanog CYP enzimima.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}$) iznosi oko 17 sati u zdravih mladih osoba, a oko 21 sat u starijih zdravih osoba. Fondaparinuks se 64 – 77 % izlučuje putem bubrega u neizmijenjenom obliku.

Posebne skupine bolesnika

Pedijatrijski bolesnici - farmakokinetički parametri supkutane primjene fondaparinuksa jedanput na dan izmjereni kao aktivnost anti-Xa karakterizirani su u retrospektivnom ispitivanju FDPX-IJS-7001 u pedijatrijskih bolesnika. Približno 60% bolesnika nije trebalo prilagođavanje doze za postizanje terapijske koncentracije fondaparinuksa u krvi (0,5 – 1,0 mg/l) tijekom trajanja liječenja. Gotovo 20% bolesnika trebalo je jedno prilagođavanje doze, 11% trebalo je dva prilagođavanja doze i približno 10% trebalo je više od dva prilagođavanja doze tijekom trajanja liječenja kako bi se postigle terapijske koncentracije fondaparinuksa (vidjeti tablicu 3).

Tablica 3. Primijenjena prilagodavanja doze tijekom ispitivanja FDPX-IJS-7001

Razine anti-Xa na temelju fondaparinuksa (mg/l)	Prilagodavanje doze
< 0,3	Povećanje doze za 0,03 mg/kg
0,3 – 0,49	Povećanje doze za 0,01 mg/kg
0,5 – 1	Bez promjene
1,01 – 1,2	Smanjenje doze za 0,01 mg/kg
> 1,2	Smanjenje doze za 0,03 mg/kg

Farmakokinetička svojstva supkutane primjene fondaparinuksa jedanput na dan izmjerena kao aktivnost anti-Xa karakterizirana su u 24 pedijatrijska bolesnika s VTE-om. PK model pedijatrijske populacije razvijen je kombiniranjem pedijatrijskih PK podataka s podacima odraslih bolesnika. PK model populacije predvidio je da su vrijednosti C_{maxss} i C_{minss} postignute u pedijatrijskih bolesnika približno jednake vrijednostima C_{maxss} i C_{minss} postignutima u odraslih bolesnika, što ukazuje na to da je režim doziranja od 0,1 mg/kg/dan odgovarajući. Nadalje, opaženi pedijatrijski podaci nalaze se unutar 95%-tnog intervala predviđanja za podatke odraslih bolesnika što daje dodatne dokaze u prilog tomu da je 0,1 mg/kg/dan odgovarajuća doza u pedijatrijskih bolesnika.

Stariji bolesnici - bubrežna funkcija može slabiti s dobi, te stoga starije osobe mogu imati smanjeni kapacitet izlučivanja. U bolesnika starijih od 75 godina kojima je potreban ortopedski zahvat i koji su primali fondaparinuks 2,5 mg jednom na dan, procijenjeni klirens iz plazme bio je 1,2 do 1,4 puta manji nego u bolesnika mlađih od 65 godina. Sličan uzorak je zabilježen u liječenju DVT i PE.

Oštećenje funkcije bubrega - u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega (klirens kreatinina >80 ml/min), kojima je bio potreban ortopedski zahvat i koji su primali fondaparinuks 2,5 mg jednom na dan, klirens iz plazme je 1,2 do 1,4 puta manji u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 50 do 80 ml/min), a prosječno 2 puta manji u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30 do 50 ml/min). U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min), klirens iz plazme je oko 5 puta manji nego kod normalne bubrežne funkcije. Pripadajuće terminalne vrijednosti poluživota iznosile su 29 sati kod umjerenog, te 72 sata kod teškog oštećenja funkcije bubrega. Sličan uzorak je zabilježen u liječenju DVT i PE.

Tjelesna težina - klirens iz plazme fondaparinuksa povećava se s povećanjem tjelesne težine (povećanje od 9% na 10 kg).

Spol - nisu zabilježene razlike obzirom na spol nakon prilagodbe prema tjelesnoj težini.

Rasa - farmakokinetičke razlike među rasama nisu prospektivno ispitivane. Međutim, studija provedena na zdravim osobama u Aziji (Japanci), nije pokazala drugačiji farmakokinetički profil u usporedbi sa zdravim bijelcima. Isto tako, nisu zabilježene razlike u klirensu iz plazme između crnaca i bijelaca nakon ortopedskih operacija.

Oštećenje funkcije jetre - Nakon supkutane primjene jedne doze fondaparinuksa u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B), ukupni (vezani i nevezani) C_{max} se smanjio za 22%, a AUC za 39%, u odnosu na ispitanike s normalnom jetrenom funkcijom. Snižene koncentracije fondaparinuksa u plazmi pripisane su smanjenom vezivanju na ATIII, kao posljedici njegove snižene plazmatske koncentracije u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre, što je rezultiralo povećanim bubrežnim klirensom fondaparinuksa. Posljedično se u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre ne očekuje promjena koncentracije slobodnog fondaparinuksa, te na temelju farmakokinetike nije potrebna prilagodba doze.

Farmakokinetika fondaparinuksa nije ispitivana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja farmakološke sigurnosti i genotoksičnosti. Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza i reproduktivne toksičnosti nisu pokazala nikakav posebni rizik, ali zbog ograničene izloženosti ispitivanih životinjskih vrsta ne dokumentiraju dovoljno sigurnosne granice.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
voda za injekcije
kloridna kiselina
natrijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C. Ne zamrzavati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena štrcaljka (1 ml) (staklo tipa I) s gumenim klipom (klorbutil guma) i pričvršćenom injekcijskom iglom (27 G x 12,7 mm).

Arixtra 10 mg/0,8 ml dostupna je u pakiranjima s 2,7,10 ili 20 napunjenih štrcaljki.

Dvije su vrste štrcaljki:

- štrcaljka s ljubičastim klipom i automatskim sigurnosnim sustavom za iglu
- štrcaljka s ljubičastim klipom i ručnim sigurnosnim sustavom za iglu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Supkutana injekcija daje se na isti način kao i s klasičnom štrcaljkom.

Parenteralne otopine treba prije uporabe pregledati na prisutnost stranih čestica i promjenu boje.

Upute za samoinjiciranje navedene su u uputi o lijeku.

Zaštitni sustav injekcijske igle na Arixtra napunjenim štrcaljkama oblikovan je kao sigurnosni sustav za zaštitu od slučajnog uboda nakon injiciranja.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Ovaj lijek je namijenjen za jednokratnu uporabu.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. ožujka 2002.
Datum posljednje obnove odobrenja: 20. travnja 2007.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml otopina za injekciju
fondaparinuksnatrij

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna napunjena štrcaljka (0,3 ml) sadrži 1,5 mg fondaparinuksnatrija.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: natrijev klorid, vodu za injekcije, kloridnu kiselinu, natrijev hidroksid.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju, 2 napunjene štrcaljke sa automatskim sigurnosnim sustavom
Otopina za injekciju, 7 napunjenih štrcaljki sa automatskim sigurnosnim sustavom
Otopina za injekciju, 10 napunjenih štrcaljki sa automatskim sigurnosnim sustavom
Otopina za injekciju, 20 napunjenih štrcaljki sa automatskim sigurnosnim sustavom

Otopina za injekciju, 2 napunjene štrcaljke sa ručnim sigurnosnim sustavom
Otopina za injekciju, 10 napunjenih štrcaljki sa ručnim sigurnosnim sustavom
Otopina za injekciju, 20 napunjenih štrcaljki sa ručnim sigurnosnim sustavom

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Supkutano

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Štitnik za iglu sadrži lateks. Može uzrokovati ozbiljne alergijske reakcije.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25°C. Ne zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/02/206/005 - 2 napunjene štrcaljke sa automatskim sigurnosnim sustavom
EU/1/02/206/006 - 7 napunjenih štrcaljki sa automatskim sigurnosnim sustavom
EU/1/02/206/007 - 10 napunjenih štrcaljki sa automatskim sigurnosnim sustavom
EU/1/02/206/008 - 20 napunjenih štrcaljki sa automatskim sigurnosnim sustavom

EU/1/02/206/024 - 2 napunjene štrcaljke sa ručnim sigurnosnim sustavom
EU/1/02/206/025 - 10 napunjenih štrcaljki sa ručnim sigurnosnim sustavom
EU/1/02/206/026 - 20 napunjenih štrcaljki sa ručnim sigurnosnim sustavom

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

arixtra 1,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC:

SN:

NN:

**PODACI KOJE_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NAPUNJENA ŠTRCALJKA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml otopina za injekciju
fondaparinuks Na

s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml otopina za injekciju
fondaparinuksnatrij

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna napunjena štrcaljka (0,5 ml) sadrži 2,5 mg fondaparinuksnatrija.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: natrijev klorid, vodu za injekcije, kloridnu kiselinu, natrijev hidroksid.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju, 2 napunjene štrcaljke sa automatskim sigurnosnim sustavom
Otopina za injekciju, 7 napunjenih štrcaljki sa automatskim sigurnosnim sustavom
Otopina za injekciju, 10 napunjenih štrcaljki sa automatskim sigurnosnim sustavom
Otopina za injekciju, 20 napunjenih štrcaljki sa automatskim sigurnosnim sustavom

Otopina za injekciju, 2 napunjene štrcaljke sa ručnim sigurnosnim sustavom
Otopina za injekciju, 10 napunjenih štrcaljki sa ručnim sigurnosnim sustavom
Otopina za injekciju, 20 napunjenih štrcaljki sa ručnim sigurnosnim sustavom

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Supkutano ili intravenski

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Štitnik za iglu sadrži lateks. Može uzrokovati ozbiljne alergijske reakcije.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25°C. Ne zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/02/206/001 – 2 napunjene štrcaljke sa automatskim sigurnosnim sustavom
EU/1/02/206/002 – 7 napunjenih štrcaljki sa automatskim sigurnosnim sustavom
EU/1/02/206/003 – 10 napunjenih štrcaljki sa automatskim sigurnosnim sustavom
EU/1/02/206/004 – 20 napunjenih štrcaljki sa automatskim sigurnosnim sustavom

EU/1/02/206/021 – 2 napunjene štrcaljke sa ručnim sigurnosnim sustavom
EU/1/02/206/022 – 10 napunjenih štrcaljki sa ručnim sigurnosnim sustavom
EU/1/02/206/023 – 20 napunjenih štrcaljki sa ručnim sigurnosnim sustavom

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

arixtra 2,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC:

SN:

NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NAPUNJENA ŠTRCALJKA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml otopina za injekciju
fondaparinuks Na

s.c./i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Arixtra 5 mg/0,4 ml otopina za injekciju
fondaparinuksnatrij

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna napunjena štrcaljka (0,4 ml) sadrži 5 mg fondaparinuksnatrija.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: natrijev klorid, vodu za injekcije, kloridnu kiselinu, natrijev hidroksid.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju, 2 napunjene štrcaljke sa automatskim sigurnosnim sustavom
Otopina za injekciju, 7 napunjenih štrcaljki sa automatskim sigurnosnim sustavom
Otopina za injekciju, 10 napunjenih štrcaljki sa automatskim sigurnosnim sustavom
Otopina za injekciju, 20 napunjenih štrcaljki sa automatskim sigurnosnim sustavom

Otopina za injekciju, 2 napunjene štrcaljke sa ručnim sigurnosnim sustavom
Otopina za injekciju, 10 napunjenih štrcaljki sa ručnim sigurnosnim sustavom
Otopina za injekciju, 20 napunjenih štrcaljki sa ručnim sigurnosnim sustavom

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Supkutano

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Tjelesna težina manje od 50 kg

Štitnik za iglu sadrži lateks. Može uzrokovati ozbiljne alergijske reakcije.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25°C. Ne zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/02/206/009 – 2 napunjene štrcaljke sa automatskim sigurnosnim sustavom
EU/1/02/206/010 – 7 napunjenih štrcaljki sa automatskim sigurnosnim sustavom
EU/1/02/206/011 – 10 napunjenih štrcaljki sa automatskim sigurnosnim sustavom
EU/1/02/206/018 – 20 napunjenih štrcaljki sa automatskim sigurnosnim sustavom

EU/1/02/206/027 – 2 napunjene štrcaljke sa ručnim sigurnosnim sustavom
EU/1/02/206/028 – 10 napunjenih štrcaljki sa ručnim sigurnosnim sustavom
EU/1/02/206/033 – 20 napunjenih štrcaljki sa ručnim sigurnosnim sustavom

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

arixtra 5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC:

SN:

NN:

**PODACI KOJE_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NAPUNJENA ŠTRCALJKA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Arixtra 5 mg/0,4 ml otopina za injekciju
fondaparinuks Na

s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml otopina za injekciju
fondaparinuksnatrij

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna napunjena štrcaljka (0,6 ml) sadrži 7,5 mg fondaparinuksnatrija.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: natrijev klorid, vodu za injekcije, kloridnu kiselinu, natrijev hidroksid.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju, 2 napunjene štrcaljke sa automatskim sigurnosnim sustavom
Otopina za injekciju, 7 napunjenih štrcaljki sa automatskim sigurnosnim sustavom
Otopina za injekciju, 10 napunjenih štrcaljki sa automatskim sigurnosnim sustavom
Otopina za injekciju, 20 napunjenih štrcaljki sa automatskim sigurnosnim sustavom

Otopina za injekciju, 2 napunjene štrcaljke sa ručnim sigurnosnim sustavom
Otopina za injekciju, 10 napunjenih štrcaljki sa ručnim sigurnosnim sustavom
Otopina za injekciju, 20 napunjenih štrcaljki sa ručnim sigurnosnim sustavom

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Supkutano

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Tjelesna težina 50 -100 kg

Štitnik za iglu sadrži lateks. Može uzrokovati ozbiljne alergijske reakcije.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25°C. Ne zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/02/206/012 – 2 napunjene štrcaljke sa automatskim sigurnosnim sustavom
EU/1/02/206/013 – 7 napunjenih štrcaljki sa automatskim sigurnosnim sustavom
EU/1/02/206/014 – 10 napunjenih štrcaljki sa automatskim sigurnosnim sustavom
EU/1/02/206/019 – 20 napunjenih štrcaljki sa automatskim sigurnosnim sustavom

EU/1/02/206/029 – 2 napunjene štrcaljke sa ručnim sigurnosnim sustavom
EU/1/02/206/030 – 10 napunjenih štrcaljki sa ručnim sigurnosnim sustavom
EU/1/02/206/034 – 20 napunjenih štrcaljki sa ručnim sigurnosnim sustavom

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

arixtra 7,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC:

SN:

NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NAPUNJENA ŠTRCALJKA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml otopina za injekciju
fondaparinuks Na

s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Arixtra 10 mg/0,8 ml otopina za injekciju
fondaparinuksnatrij

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna napunjena štrcaljka (0,8 ml) sadrži 10 mg fondaparinuksnatrija.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: natrijev klorid, vodu za injekcije, kloridnu kiselinu, natrijev hidroksid.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju, 2 napunjene štrcaljke sa automatskim sigurnosnim sustavom
Otopina za injekciju, 7 napunjenih štrcaljki sa automatskim sigurnosnim sustavom
Otopina za injekciju, 10 napunjenih štrcaljki sa automatskim sigurnosnim sustavom
Otopina za injekciju, 20 napunjenih štrcaljki sa automatskim sigurnosnim sustavom

Otopina za injekciju, 2 napunjene štrcaljke sa ručnim sigurnosnim sustavom
Otopina za injekciju, 10 napunjenih štrcaljki sa ručnim sigurnosnim sustavom
Otopina za injekciju, 20 napunjenih štrcaljki sa ručnim sigurnosnim sustavom

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Supkutano

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Tjelesna težina iznad 100 kg

Štitnik za iglu sadrži lateks. Može uzrokovati ozbiljne alergijske reakcije.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25°C. Ne zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/02/206/015 – 2 napunjene štrcaljke sa automatskim sigurnosnim sustavom
EU/1/02/206/016 – 7 napunjenih štrcaljki sa automatskim sigurnosnim sustavom
EU/1/02/206/017 – 10 napunjenih štrcaljki sa automatskim sigurnosnim sustavom
EU/1/02/206/020 – 20 napunjenih štrcaljki sa automatskim sigurnosnim sustavom

EU/1/02/206/031 – 2 napunjene štrcaljke sa ručnim sigurnosnim sustavom
EU/1/02/206/032 – 10 napunjenih štrcaljki sa ručnim sigurnosnim sustavom
EU/1/02/206/035 – 20 napunjenih štrcaljki sa ručnim sigurnosnim sustavom

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

arixtra 10 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC:
SN:
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NAPUNJENA ŠTRCALJKA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Arixtra 10 mg/0,8 ml otopina za injekciju
fondaparinuks Na

s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika
Arixtra 1,5 mg/0,3 ml otopina za injekciju
fondaparinuksnatrij

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Arixtra i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Arixtra
3. Kako primjenjivati lijek Arixtra
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Arixtra
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Arixtra i za što se koristi

Arixtra je lijek koji pomaže pri sprječavanju stvaranja ugrušaka u krvnim žilama (lijek iz skupine antitrombotika).

Arixtra sadržava fondaparinuksnatrij, sintetički spoj koji ometa djelovanje faktora zgrušavanja Xa („deset-A“) u krvi, te time sprječava nastanak neželjenih krvnih ugrušaka (*tromboze*) u krvnim žilama.

Arixtra se koristi:

- za sprječavanje stvaranja ugrušaka krvi u krvnim žilama nogu ili pluća nakon ortopedске operacije, npr. operacije kuka ili koljena, ili nakon operacije u trbušnoj šupljini
- za sprječavanje nastanka ugrušaka tijekom i neposredno nakon razdoblja ograničene pokretljivosti zbog neke akutne bolesti
- za liječenje ugrušaka u venama koje se nalaze neposredno ispod površine kože donjih udova (*površinska venska tromboza*)

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Arixtra

Nemojte primjenjivati lijek Arixtra:

- ako ste alergični na fondaparinuksnatrij ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako jako krvarite
- ako imate bakterijsku infekciju srca
- ako imate vrlo tešku bolest bubrega.

→ **Recite liječniku** ako mislite da se nešto od navedenog odnosi na Vas. U takvim situacijama **ne** smijete koristiti **lijek Arixtra**.

Upozorenja i mjere opreza:

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite lijek Arixtra:

- **ako ste ranije imali komplikacije tijekom liječenja heparinom ili heparinu sličnim lijekovima koji su uzrokovali pad broja trombocita (heparinom inducirana trombocitopenija)**
- **ako imate povećani rizik od velikog nekontroliranog krvarenja, što uključuje:**
 - čir na želucu
 - poremećaj zgrušavanja krvi
 - nedavno krvarenje u mozgu (*intrakranijalno krvarenje*)
 - nedavnu operaciju na mozgu, kralježnici ili oku
- **ako imate teško oštećenje funkcije jetre**
- **ako imate oštećenje funkcije bubrega**
- **ako ste stariji od 75 godina**
- **ako Vam je tjelesna težina manja od 50 kg.**

→ **Recite liječniku** ako mislite da se nešto od navedenog odnosi na Vas.

Djeca i adolescenti

Arixtra nije ispitivana u djece i adolescenata mlađih od 17 godina.

Drugi lijekovi i Arixtra

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta. Neki drugi lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka Arixtra ili obrnuto.

Trudnoća i dojenje

Arixtra se ne smije propisivati trudnicama osim u slučaju jasne potrebe. Tijekom liječenja lijekom Arixtra ne preporuča se dojenje. Ako ste **trudni** ili **dojite**, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primijenite ovaj lijek.

Arixtra sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 23 mg natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Arixtra štrcaljka može sadržavati lateks

Štitnik za iglu sadrži lateks koji ima potencijal uzrokovati alergijske reakcije u osoba osjetljivih na lateks.

➔ **Recite svom liječniku** ako ste alergični na lateks gumu prije nego primijenite lijek Arixtra.

3. Kako primjenjivati lijek Arixtra

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako su Vam rekli Vaš liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je 2,5 mg jednom na dan, a treba je primijeniti otprilike u isto vrijeme svakog dana.

Ako patite od bolesti bubrega, liječnik će Vam propisati manju dozu od 1,5 mg jednom na dan.

Način primjene

- Arixtra se daje injekcijom pod kožu (*supkutano*) u kožni nabor na području donjeg dijela trbuha. Štrcaljka je napunjena s točnom dozom lijeka koju trebate. Postoje različite prethodno napunjene štrcaljke koje sadrže doze od 2,5 mg i 1,5 mg lijeka Arixtra. **Detaljne upute za primjenu navedene su na kraju ove upute.**
- **Nemojte** lijek Arixtra ubrizgavati u mišić.

Trajanje liječenja

Liječenje lijekom Arixtra trebate nastaviti onoliko dugo koliko Vam je preporučio liječnik, jer Arixtra sprječava razvoj ozbiljnih komplikacija.

Ako primijenite više lijeka Arixtra nego što ste trebali

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika što je prije moguće zbog povećanog rizika od krvarenja.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Arixtra

- **Primijenite dozu čim se sjetite. Nemojte injicirati dvostruku dozu kako biste nadoknadili propuštenu dozu.**
- **Ako niste sigurni što učiniti,** upitajte svog liječnika ili ljekarnika.

Nemojte samovoljno prestati primjenjivati lijek Arixtra

Ako prestanete primjenjivati lijek Arixtra prije nego Vam to preporučí liječnik, imat ćete veći rizik od nastanka ugruška krvi u venama na nozi ili u plućima. **Posavjetujte se s liječnikom ili ljekarnikom prije prestanka primjene lijeka Arixtra.**

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Stanja na koja trebate obratiti pozornost

Teške alergijske reakcije (anafilaksija): One su vrlo rijetke u osoba (manje od 1 na 10 000) koje uzimaju lijek Arixtra. Znakovi uključuju:

- oticanje, ponekad lica ili usta (*angioedem*), što uzrokuje otežano gutanje ili disanje
- kolaps

➔ **Odmah se javite liječniku ako dobijete te simptome. Prestanite primjenjivati lijek Arixtra.**

Česte nuspojave

One se mogu javiti u **više od 1 na 100 bolesnika** liječenih lijekom Arixtra.

- **krvarenje** (na primjer na mjestu kirurškog reza, krvarenje postojećeg čira želuca ili krvarenje iz nosa i desni, krv u mokraći, iskašljavanje krvi, krvarenje iz očiju, krvarenje u zglobnim prostorima, unutarnje krvarenje u maternici)
- **lokalizirano nakupljanje krvi** (u bilo kojem organu/tkivu tijela)
- **anemija** (smanjenje broja crvenih krvnih stanica)
- **stvaranje modrica.**

Manje česte nuspojave

One se mogu javiti u **manje od 1 na 100 bolesnika** liječenih lijekom Arixtra.

- oticanje (*edemi*)
- mučnina ili povraćanje
- glavobolja
- bol
- bol u prsnom košu
- nedostatak daha
- osip ili svrbež kože
- iscjedak na mjestu kirurške rane
- vrućica
- smanjenje ili povećanje broja krvnih pločica (krvnih stanica neophodnih za zgrušavanje krvi)
- povišene razine nekih jetrenih enzima.

Rijetke nuspojave

One se mogu javiti u **manje od 1 na 1000** bolesnika liječenih lijekom Arixtra.

- alergijske reakcije (uključujući svrbež, oticanje, osip)
- unutarnje krvarenje u mozgu, jetri ili trbuhu
- tjeskoba ili smetenost
- nesvjestica ili omaglica, niski krvni tlak
- pospanost ili umor
- navale crvenila
- kašalj
- bol u nogama ili u trbuhu
- proljev ili zatvor
- otežana probava
- bol i oticanje na mjestu injekcije
- infekcija rane
- povišeni bilirubin (tvar koju proizvodi jetra) u krvi
- povišena razina neproteinskog dušika u krvi
- smanjenje razine kalija u krvi
- bol u gornjem dijelu trbuha ili žgaravica.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u [Dodatku V](#)**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Arixtra

- Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Čuvati na temperaturi ispod 25°C. Ne zamrzavati.
- Lijek Arixtra ne morate čuvati u hladnjaku.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti:

- ako je istekao rok valjanosti otisnut na pakiranju
- ako u otopini primijetite strane čestice ili promjenu boje
- ako primijetite da je štrcaljka oštećena
- ako ste otvorili štrcaljku, a ne namjeravate je odmah upotrijebiti.

Odlaganje štrcaljki:

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Arixtra sadrži

- Djelatna tvar je 1,5 mg fondaparinuksnatrija u 0,3 ml otopine za injekcije.
- Drugi sastojci su natrijev klorid, voda za injekcije, kloridna kiselina i/ili natrijev hidroksid za podešavanje pH (pogledajte dio 2).

Arixtra ne sadržava sastojke životinjskog podrijetla.

Kako Arixtra izgleda i sadržaj pakiranja

Arixtra je bistra i bezbojna otopina za injekciju. Dostupna je u napunjenoj štrcaljki za jednokratnu uporabu opremljenoj sa sigurnosnim sustavom za iglu u svrhu zaštite od slučajnog uboda iglom nakon injiciranja. Dostupna je u pakiranju s 2, 7, 10 i 20 napunjenih štrcaljki (na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja).

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet i proizvođač**Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet**

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

Proizvođač:

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Viatri

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatri UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Виатрис ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatri

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatri CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatri Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatri ApS

Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatri Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 8000

Nederland

Mylan Healthcare BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatri OÜ

Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatri AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatri Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatri Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

España

Viatri Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 900 102 712

Polska

Viatri Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

France

Viatris Santé

Tél: + 33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatris Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatris Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Viatris Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited

Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatris SIA

Tel: +371 676 055 80

Portugal

Viatris Healthcare, Lda.

Tel: + 351 21 412 72 00

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatris d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatris Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatris Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatris AB

Tel: + 46 (0)8 630 19 00

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:

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

Tipovi sigurnosnih štrcaljki

Postoje dva tipa sigurnosnih štrcaljki koje se koriste s lijekom Arixtra, dizajniranih da Vas zaštite od slučajnog uboda iglom nakon injiciranja. Jedan tip štrcaljke ima **automatski** sustav zaštite od igle, a drugi tip ima **ručni** sustav zaštite od igle.

Dijelovi štrcaljke:

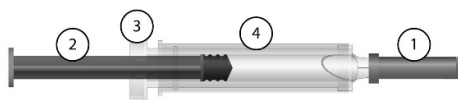
- ① Čvrsti štitnik za iglu
- ② Klip
- ③ Hvatište za prst
- ④ Zaštitni valjak

Slika 1. Štrcaljka s **automatskim** sigurnosnim sustavom za iglu

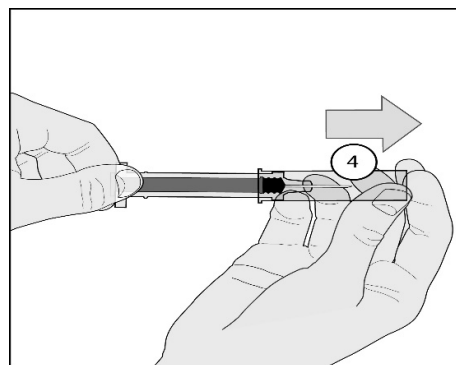


Štrcaljka s **ručnim** sigurnosnim sustavom za iglu.

Slika 2: Štrcaljka s **ručnim** sigurnosnim sustavom za iglu



Slika 3. Prikaz štrcaljke s **ručnim** sigurnosnim sustavom za iglu sa zaštitnim valjkom prevučenim preko igle **NAKON UPOTREBE**



VODIČ ZA PRIMJENU LIJEKA ARIXTRA PO KORACIMA

Upute za upotrebu

Ove upute vrijede za oba tipa štrcaljki (s automatskim i ručnim sigurnosnim sustavom za iglu). Jasno je naznačeno gdje se upute razlikuju.

1. Dobro operite ruke sapunom i vodom i obrišite ih ručnikom.

2. Izvadite štrcaljku iz kutije i provjerite:

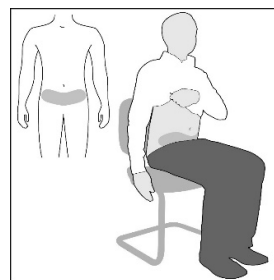
- da nije istekao rok valjanosti
- da je otopina bistra i bezbojna i da nema stranih čestica
- da štrcaljka nije otvarana ili oštećena

3. Udobno sjednite ili legnite u udoban položaj.

Izaberite mjesto na donjem dijelu trbuha, najmanje 5 cm ispod pupka (Slika A).

Injekcije primijenite **naizmjenice na lijevu i desnu stranu** donjeg dijela trbuha. To će umanjiti neugodu na mjestu uboda.

Ako nije moguća primjena u donji dio trbuha, potražite savjet medicinske sestre ili svog liječnika.



Slika A

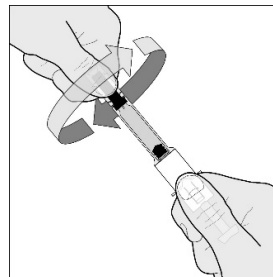
4. Dezinficirajte područje injiciranja vaticom i alkoholom.

5. Skinite štitnik s igle tako da ga najprije zavrnete (slika B1), a zatim povučete sa štrcaljke (Slika B2).

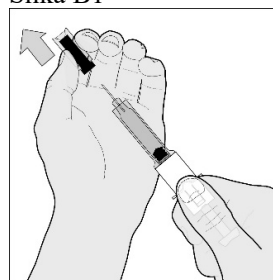
Odložite štitnik igle.

Važne napomene

- **Ne dodirujte iglu** i pazite da igla ne dotakne nikakvu površinu prije injiciranja.
- Prisutnost malog mjehurića zraka u štrcaljki je normalna. **Nemojte pokušavati odstraniti taj mjehurić prije injiciranja** kako ne biste izgubili i dio lijeka.



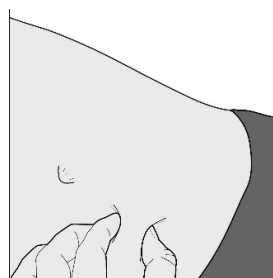
Slika B1



Slika B2

6. Očišćenu kožu nježno stisnite da nastane kožni nabor.

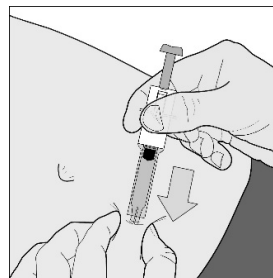
Cijelo vrijeme injiciranja držite kožni nabor palcem i kažiprstom. (Slika C).



Slika C

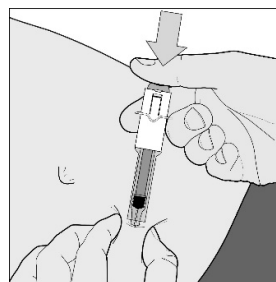
7. Čvrsto držite štrcaljku za hvatište za prst.

Uvedite iglu okomito (pod kutem od 90°) cijelom dužinom u nabor kože (Slika D).



Slika D

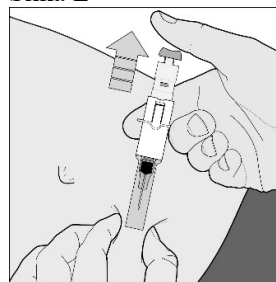
8. Injicirajte CIJELI sadržaj štrcaljke pritišćući klip do kraja. (Slika E).



Slika E

Štrcaljka s automatskim sigurnosnim sustavom za iglu

9. Otpustite klip i igla će se automatski izvuci iz kože i povući u zaštitni valjak, gdje će biti trajno zatvorena (Slika F).



Slika F

Štrcaljka s ručnim sigurnosnim sustavom za iglu

9. Nakon injiciranja držite štrcaljku u jednoj ruci povlačeći zaštitni valjak, s drugom rukom držite hvatač za prst te čvrsto povucite natrag. Na taj način se otpusti valjak. Povucite valjak preko štrcaljke dok ne zatvori iglu. To je prikazano na slici 3 koja se nalazi na početku uputa za primjenu.

Upotrijebljenu štrcaljku nemojte baciti u kućni otpad. Odložite je prema uputama Vašeg liječnika ili ljekarnika.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika
Arixtra 2,5 mg/0,5 ml otopina za injekciju
fondaparinuksnatrij

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Arixtra i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Arixtra
3. Kako primjenjivati lijek Arixtra
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Arixtra
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Arixtra i za što se koristi

Arixtra je lijek koji pomaže pri sprječavanju stvaranja ugrušaka u krvnim žilama (lijek iz skupine antitrombotika).

Arixtra sadržava fondaparinuksnatrij, sintetički spoj koji ometa djelovanje faktora zgrušavanja Xa („deset-A“) u krvi, te time sprječava nastanak neželjenih krvnih ugrušaka (*tromboze*) u krvnim žilama.

Arixtra se koristi:

- za sprječavanje stvaranja ugrušaka krvi u krvnim žilama nogu ili pluća nakon ortopedске operacije, npr. operacije kuka ili koljena, ili nakon operacije u trbušnoj šupljini
- za sprječavanje nastanka ugrušaka tijekom i neposredno nakon razdoblja ograničene pokretljivosti zbog neke akutne bolesti
- za liječenje nekih oblika srčanog udara i teške angine pektoris (boli uzrokovane suženjem srčanih arterija)
- za liječenje ugrušaka u venama koje se nalaze neposredno ispod površine kože donjih udova (*površinska venska tromboza*)

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Arixtra

Nemojte primjenjivati lijek Arixtra:

- ako ste alergični na fondaparinuksnatrij ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako jako krvarite
- ako imate bakterijsku infekciju srca
- ako imate vrlo tešku bolest bubrega

→ **Recite liječniku** ako mislite da se nešto od navedenog odnosi na Vas. U takvim situacijama **ne** smijete koristiti **lijek Arixtra**.

Upozorenja i mjere opreza:

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite lijek Arixtra:

- **ako ste ranije imali komplikacije tijekom liječenja heparinom ili heparinu sličnim lijekovima koji su uzrokovali pad broja trombocita (heparinom inducirana trombocitopenija)**
- **ako imate povećani rizik od velikog nekontroliranog krvarenja, što uključuje:**
 - čir na želucu
 - poremećaj zgrušavanja krvi
 - nedavno krvarenje u mozgu (*intrakranijalno krvarenje*)
 - nedavnu operaciju na mozgu, kralježnici ili oku
- **ako imate teško oštećenje funkcije jetre**
- **ako imate oštećenje funkcije bubrega**
- **ako ste stariji od 75 godina**
- **ako Vam je tjelesna težina manja od 50 kg.**

→ **Recite liječniku** ako mislite da se nešto od navedenog odnosi na Vas.

Djeca i adolescenti

Arixtra nije ispitivana u djece i adolescenata mlađih od 17 godina.

Drugi lijekovi i Arixtra

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta. Neki drugi lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka Arixtra ili obrnuto.

Trudnoća i dojenje

Arixtra se ne smije propisivati trudnicama osim u slučaju jasne potrebe. Tijekom liječenja lijekom Arixtra ne preporuča se dojenje. Ako ste **trudni** ili **dojite**, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primijenite ovaj lijek.

Arixtra sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 23 mg natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Arixtra štrcaljka može sadržavati lateks

Štitnik za iglu može sadržavati lateks koji ima potencijal uzrokovati alergijske reakcije u osoba osjetljivih na lateks.

➔ **Recite svom liječniku** ako ste alergični na lateks gumu prije nego primijenite lijek Arixtra.

3. Kako primjenjivati lijek Arixtra

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako su Vam rekli Vaš liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je 2,5 mg jednom na dan, a treba je primijeniti otprilike u isto vrijeme svakog dana.

Ako patite od bolesti bubrega, liječnik će Vam propisati manju dozu od 1,5 mg jednom na dan.

Način primjene

- Arixtra se daje injekcijom pod kožu (*supkutano*) u kožni nabor na području donjeg dijela trbuha. Štrcaljka je napunjena s točnom dozom lijeka koju trebate. Postoje različite prethodno napunjene štrcaljke koje sadrže doze od 2,5 mg i 1,5 mg lijeka Arixtra. **Detaljne upute za primjenu navedene su na kraju ove upute.** U liječenju nekih oblika srčanog udara liječnik prvu dozu može dati u venu (*intravenski*).
- **Nemojte** lijek Arixtra ubrizgavati u mišić.

Trajanje liječenja

Liječenje lijekom Arixtra trebate nastaviti onoliko dugo koliko Vam je preporučio liječnik, jer Arixtra sprječava razvoj ozbiljnih komplikacija.

Ako primijenite više lijeka Arixtra nego što ste trebali

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika što je prije moguće zbog povećanog rizika od krvarenja.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Arixtra

- **Primijenite dozu čim se sjetite. Nemojte injicirati dvostruku dozu kako biste nadoknadili propuštenu dozu.**
- **Ako niste sigurni što učiniti,** upitajte svog liječnika ili ljekarnika.

Nemojte samovoljno prestati primjenjivati lijek Arixtra

Ako prestanete primjenjivati lijek Arixtra prije nego Vam to preporučí liječnik, imat ćete veći rizik od nastanka ugruška krvi u venama na nozi ili u plućima. **Posavjetujte se s liječnikom ili ljekarnikom prije prestanka primjene lijeka Arixtra.**

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Stanja na koja trebate obratiti pozornost

Teške alergijske reakcije (anafilaksija): One su vrlo rijetke u osoba (manje od 1 na 10 000) koje uzimaju lijek Arixtra. Znakovi uključuju:

- oticanje, ponekad lica ili usta (*angioedem*), što uzrokuje otežano gutanje ili disanje
- kolaps

➔ **Odmah se javite liječniku ako dobijete te simptome. Prestanite primjenjivati lijek Arixtra.**

Česte nuspojave

One se mogu javiti u **više od 1 na 100 bolesnika** liječenih lijekom Arixtra.

- **krvarenje** (na primjer na mjestu kirurškog reza, krvarenje postojećeg čira želuca ili krvarenje iz nosa i desni, krv u mokraći, iskašljavanje krvi, krvarenje iz oči, krvarenje u zglobnim prostorima, unutarnje krvarenje u maternici)
- **lokalizirano nakupljanje krvi** (u bilo kojem organu/tkivu tijela)
- **anemija** (smanjenje broja crvenih krvnih stanica)
- **stvaranje modrica.**

Manje česte nuspojave

One se mogu javiti u **manje od 1 na 100 bolesnika** liječenih lijekom Arixtra.

- oticanje (*edemi*)
- mučnina ili povraćanje
- glavobolja
- bol
- bol u prsnom košu
- nedostatak daha
- osip ili svrbež kože
- iscjedak na mjestu kirurške rane
- vrućica
- smanjenje ili povećanje broja krvnih pločica (krvnih stanica neophodnih za zgrušavanje krvi)
- povišene razine nekih jetrenih enzima.

Rijetke nuspojave

One se mogu javiti u **manje od 1 na 1000** bolesnika liječenih lijekom Arixtra.

- alergijske reakcije (uključujući svrbež, oticanje, osip)
- unutarnje krvarenje u mozgu, jetri ili trbuhu
- tjeskoba ili smetenost
- nesvjestica ili omaglica, niski krvni tlak
- pospanost ili umor
- navale crvenila
- kašalj
- bol u nogama ili u trbuhu
- proljev ili zatvor
- otežana probava
- bol i oticanje na mjestu injekcije
- infekcija rane
- povišeni bilirubin (tvar koju proizvodi jetra) u krvi
- povišena razina neproteinskog dušika u krvi
- smanjenje razine kalija u krvi
- bol u gornjem dijelu trbuha ili žgaravica.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u [Dodatku V](#)**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Arixtra

- Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Čuvati na temperaturi ispod 25°C. Ne zamrzavati.
- Lijek Arixtra ne morate čuvati u hladnjaku.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti:

- ako je istekao rok valjanosti otisnut na pakiranju
- ako u otopini primijetite strane čestice ili promjenu boje
- ako primijetite da je štrcaljka oštećena
- ako ste otvorili štrcaljku, a ne namjeravate je odmah upotrijebiti.

Odlaganje štrcaljki:

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Arixtra sadrži

- Djelatna tvar je 2,5 mg fondaparinuksnatrija u 0,5 ml otopine za injekcije.
- Drugi sastojci su natrijev klorid, voda za injekcije, kloridna kiselina /ili natrijev hidroksid za podešavanje pH (pogledajte dio 2).

Arixtra ne sadržava sastojke životinjskog podrijetla.

Kako Arixtra izgleda i sadržaj pakiranja

Arixtra je bistra i bezbojna otopina za injekciju. Dostupna je u napunjenoj štrcaljki za jednokratnu uporabu opremljenoj sa sigurnosnim sustavom za iglu u svrhu zaštite od slučajnog uboda iglom nakon injiciranja. Dostupna je u pakiranju s 2,7,10 i 20 napunjenih štrcaljki (na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja).

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet i proizvođač**Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet**

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

Proizvođač:

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Viatri

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatri UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Виатрис ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatri

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatri CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatri Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatri ApS

Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatri Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan Healthcare BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatri OÜ

Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatri AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatri Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatri Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

España

Viatri Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 900 102 712

Polska

Viatri Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

France

Viatri Santé

Tél: + 33 4 37 25 75 00

Portugal

Viatri Healthcare, Lda.

Tel: + 351 21 412 72 00

Hrvatska

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

Ireland

Viatris Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatris Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Drugi izvori informacija

Detalnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.

Tipovi sigurnosnih štrcaljki

Postoje dva tipa sigurnosnih štrcaljki koje se koriste s lijekom Arixtra, dizajniranih da Vas zaštite od slučajnog uboda iglom nakon injiciranja. Jedan tip štrcaljke ima **automatski** sustav zaštite od igle, a drugi tip ima **ručni** sustav zaštite od igle.

Dijelovi štrcaljke:

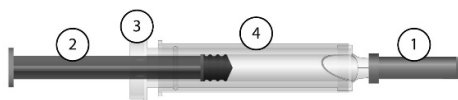
- ① Čvrsti štitnik za iglu
- ② Klip
- ③ Hvatište za prst
- ④ Zaštitni valjak

Slika 1. Štrcaljka s **automatskim** sigurnosnim sustavom za iglu

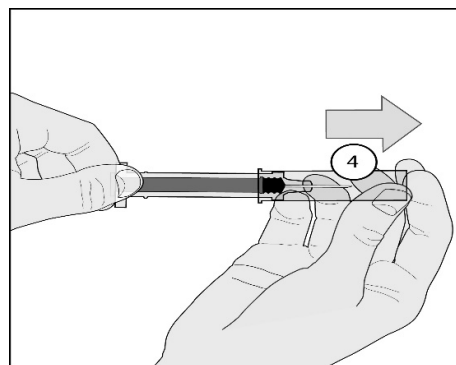


Štrcaljka s **ručnim** sigurnosnim sustavom za iglu.

Slika 2: Štrcaljka s **ručnim** sigurnosnim sustavom za iglu



Slika 3. Prikaz štrcaljke s **ručnim** sigurnosnim sustavom za iglu sa zaštitnim valjkom prevučenim preko igle **NAKON UPOTREBE**



VODIČ ZA PRIMJENU LIJEKA ARIXTRA PO KORACIMA

Upute za upotrebu

Ove upute vrijede za oba tipa štrcaljki (s automatskim i ručnim sigurnosnim sustavom za iglu). Jasno je naznačeno gdje se upute razlikuju.

1. Dobro operite ruke sapunom i vodom i obrišite ih ručnikom.

2. Izvadite štrcaljku iz kutije i provjerite:

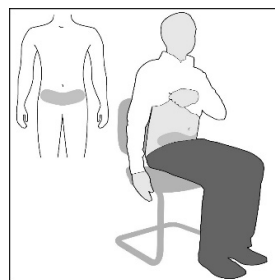
- da nije istekao rok valjanosti
- da je otopina bistra i bezbojna i da nema stranih čestica
- da štrcaljka nije otvarana ili oštećena

3. Udobno sjednite ili legnite u udoban položaj.

Izaberite mjesto na donjem dijelu trbuha, najmanje 5 cm ispod pupka (Slika A).

Injekcije primijenite **naizmjenice na lijevu i desnu stranu** donjeg dijela trbuha. To će umanjiti neugodu na mjestu uboda.

Ako nije moguća primjena u donji dio trbuha, potražite savjet medicinske sestre ili svog liječnika.



Slika A

4. Dezinficirajte područje injiciranja vaticom i alkoholom.

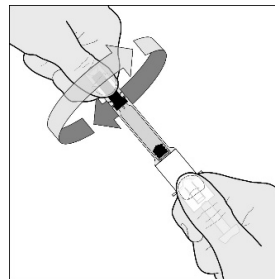
5. Skinite štitič s igle tako da ga najprije zavrnete (slika B1), a zatim povučete sa štrcaljke (Slika B2).

Odložite štitič igle.

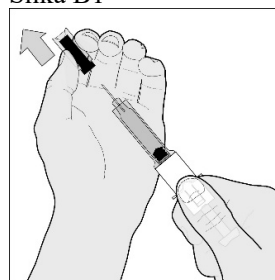
Važne napomene

- **Ne dodirujte iglu** i pazite da igla ne dotakne nikakvu površinu prije injiciranja.
- Prisutnost malog mjehurića zraka u štrcaljki je normalna.

Nemojte pokušavati odstraniti taj mjehurić prije injiciranja kako ne biste izgubili i dio lijeka.

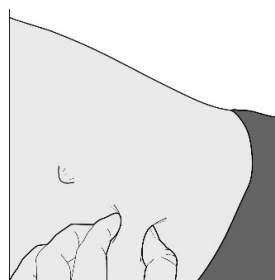


Slika B1



Slika B2

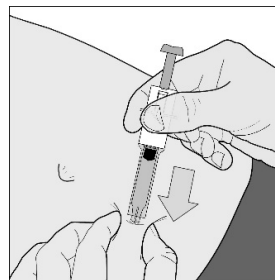
6. Očišćenu kožu nježno stisnite da nastane kožni nabor. Cijelo vrijeme injiciranja držite kožni nabor palcem i kažiprstom. (Slika C).



Slika C

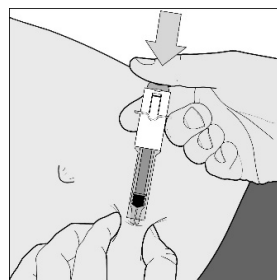
7. Čvrsto držite štrcaljku za hvatište za prst.

Uvedite iglu okomito (pod kutem od 90°) cijelom dužinom u nabor kože (Slika D).



Slika D

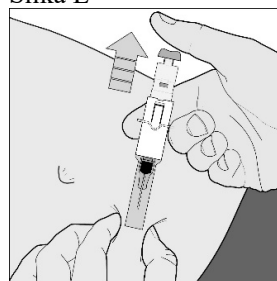
8. Injicirajte CIJELI sadržaj štrcaljke pritišćući klip do kraja. (Slika E).



Slika E

Štrcaljka s automatskim sigurnosnim sustavom za iglu

9. Otpustite klip i igla će se automatski izvući iz kože i povući u zaštitni valjak, gdje će biti trajno zatvorena (Slika F).



Slika F

Štrcaljka s ručnim sigurnosnim sustavom za iglu

9. Nakon injiciranja držite štrcaljku u jednoj ruci povlačeći zaštitni valjak, s drugom rukom držite hvatač za prst te čvrsto povucite natrag. Na taj način se otpusti valjak. Povucite valjak preko štrcaljke dok ne zatvori iglu. To je prikazano na slici 3 koja se nalazi na početku uputa za primjenu.

Upotrijebljenu štrcaljku nemojte baciti u kućni otpad. Odložite je prema uputama Vašeg liječnika ili ljekarnika.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika
Arixtra 5 mg/0,4 ml otopina za injekciju
Arixtra 7,5 mg/0,6 ml otopina za injekciju
Arixtra 10 mg/0,8 ml otopina za injekciju
fondaparinuksnatrij

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Arixtra i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Arixtra
3. Kako primjenjivati lijek Arixtra
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Arixtra
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Arixtra i za što se koristi

Arixtra je lijek koji služi liječenju ili pomaže pri sprječavanju stvaranja ugrušaka u krvnim žilama (lijek iz skupine antitrombotika).

Arixtra sadržava fondaparinuksnatrij, sintetički spoj koji ometa djelovanje faktora zgrušavanja Xa („deset-A“) u krvi, te time sprječava nastanak neželjenih krvnih ugrušaka (*tromboze*) u krvnim žilama.

Arixtra se koristi za liječenje odraslih bolesnika s ugrušcima krvi u krvnim žilama nogu (*duboka venska tromboza*) i/ili pluća (*plućna embolija*).

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Arixtra

Nemojte primjenjivati lijek Arixtra:

- ako ste alergični na fondaparinuksnatrij ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
 - ako jako krvarite
 - ako imate bakterijsku infekciju srca
 - ako imate tešku bolest bubrega.
- ➔ **Recite liječniku** ako mislite da se nešto od navedenog odnosi na Vas. U takvim situacijama, **ne** smijete koristiti lijek Arixtra .

Upozorenja i mjere opreza:

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite lijek Arixtra:

- ako ste ranije imali komplikacije tijekom liječenja heparinom ili heparinu sličnim lijekovima koji su uzrokovali pad broja trombocita (heparinom inducirana trombocitopenija)
- ako imate povećani rizik od velikog nekontroliranog krvarenja, što uključuje:
 - čir na želucu
 - poremećaj zgrušavanja krvi
 - nedavno krvarenje u mozgu (*intrakranijalno krvarenje*)
 - nedavnu operaciju na mozgu, kralježnici ili oku

- ako imate teško oštećenje funkcije jetre
 - ako imate oštećenje funkcije bubrega
 - ako ste stariji od 75 godina
- ➔ **Recite liječniku** ako mislite da se nešto od navedenog odnosi na Vas.

Djeca i adolescenti

Arixtra nije ispitivana u djece i adolescenata mlađih od 17 godina.

Drugi lijekovi i Arixtra

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta. Neki drugi lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka Arixtra ili obrnuto.

Trudnoća i dojenje

Arixtra se ne smije propisivati trudnicama osim u slučaju jasne potrebe. Tijekom liječenja lijekom Arixtra ne preporuča se dojenje. Ako ste **trudni** ili **dojite**, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primijenite ovaj lijek.

Arixtra sadrži natrij

Ovaj lijek sadržava manje od 23 mg natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Arixtra štrcaljka može sadržavati lateks

Štitnik za iglu sadrži lateks koji ima potencijal uzrokovati alergijske reakcije u osoba osjetljivih na lateks.

➔ **Recite svom liječniku** ako ste alergični na lateks gumu prije nego primijenite lijek Arixtra.

3. Kako primjenjivati lijek Arixtra

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako su Vam rekli Vaš liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Vaša tjelesna težina	Uobičajena doza
manje od 50 kg	5 mg jednom na dan
između 50 kg i 100 kg	7,5 mg jednom na dan
preko 100 kg	10 mg jednom na dan. Ova doza može biti smanjena na 7,5 mg jednom na dan ukoliko imate umjereno oštećenje bubrega.

Lijek treba primijeniti otprilike u isto vrijeme svakog dana.

Način primjene

- Arixtra se daje injekcijom pod kožu (*supkutano*) u kožni nabor na području donjeg dijela trbuha. Štrcaljka je napunjena sa točnom dozom lijeka koju trebate. Postoje različite prethodno napunjene štrcaljke koje sadrže doze od 5 mg, 7,5 mg i 10 mg lijeka Arixtra. **Detaljne upute za primjenu navedene su na kraju ove Upute.**
- **Nemojte** lijek Arixtra ubrizgati u mišić (intramuskularno).

Trajanje liječenja

Liječenje lijekom Arixtra trebate nastaviti onoliko dugo koliko Vam je preporučio liječnik jer Arixtra sprječava razvoj ozbiljnih komplikacija.

Ako primijenite više lijeka Arixtra nego što ste trebali

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika zbog povećanog rizika od krvarenja.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Arixtra

- **Primijenite dozu čim se sjetite. Nemojte injicirati dvostruku dozu kako biste nadoknadili propuštenu dozu.**
- **Ako niste sigurni što učiniti, upitajte svog liječnika ili ljekarnika.**

Nemojte samovoljno prestati primjenjivati lijek Arixtra

Ako prestanete primjenjivati lijek Arixtra prije nego Vam to preporuči liječnik, krvni ugrušak možda neće biti pravilno liječen, a može postojati i veći rizik od nastanka novog ugruška krvi u venama na nozi ili u plućima. **Posavjetujte se s liječnikom ili ljekarnikom prije prestanka primjene lijeka Arixtra.**

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Stanja na koja trebate obratiti pozornost

Teške alergijske reakcije (anafilaksija): One su vrlo rijetke u osoba (manje od 1 na 10 000) koje uzimaju lijek Arixtra. Znakovi uključuju:

- oticanje, ponekad lica ili usta (*angioedem*), što uzrokuje otežano gutanje ili disanje
- kolaps

➔ **Odmah se javite liječniku ako dobijete te simptome. Prestanite primjenjivati lijek Arixtra.**

Česte nuspojave

One se mogu javiti **u više od 1 na 100 bolesnika** liječenih lijekom Arixtra.

- **krvarenje** (na primjer na mjestu kirurškog reza, krvarenje postojećeg čira želuca, krvarenje iz nosa, desni, krv u mokraći, iskašljavanje krvi, krvarenje iz očiju, krvarenje u zglobnim prostorima, unutarnje krvarenje u maternici)
- **lokalizirano nakupljanje krvi** (u bilo kojem organu/tkivu tijela)
- **anemija** (smanjenje broja crvenih krvnih stanica)
- **stvaranje modrica.**

Manje česte nuspojave

One se mogu javiti **u manje od 1 na 100 bolesnika** liječenih lijekom Arixtra.

- oticanje (*edemi*)
- glavobolja
- bolovi
- bol u prsnom košu
- nedostatak daha
- osip ili svrbež kože
- iscjedak na mjestu kirurške rane
- vrućica
- mučnina ili povraćanje
- smanjenje ili povećanje broja krvnih pločica (krvnih stanica neophodnih za zgrušavanje krvi)
- povišene razine nekih jetrenih enzima

Rijetke nuspojave

One se mogu javiti **u manje od 1 na 1000 bolesnika** liječenih lijekom Arixtra.

- alergijske reakcije (uključujući svrbež, oticanje, osip)
- unutarnje krvarenje u mozgu, jetri ili trbuhu
- tjeskoba ili smetenost
- nesvjestica ili omaglica, niski krvni tlak

- pospanost ili umor
- navale crvenila
- kašalj
- bol i oticanje na mjestu uboda
- infekcija rane
- porast razine neproteinskog dušika u krvi
- bolovi u nogama ili bolovi u trbuhu
- loša probava
- proljev ili zatvor
- porast razine bilirubina (tvari koju proizvodi jetra) u krvi
- smanjenje razine kalija u krvi
- bol u gornjem dijelu trbuha ili žgaravica.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Arixtra

- Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Čuvati na temperaturi ispod 25°C. Ne zamrzavati.
- Lijek Arixtra ne morate čuvati u hladnjaku.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti:

- ako je istekao rok valjanosti otisnut na pakiranju
- ako u otopini primijetite strane čestice ili promjenu boje
- ako primijetite da je štrcaljka oštećena
- ako ste otvorili štrcaljku, a ne namjeravate je odmah upotrijebiti.

Odlaganje štrcaljki:

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Arixtra sadrži

Djelatna tvar je:

- 5 mg fondaparinuksnatrija u 0,4 ml otopine za injekcije
- 7,5 mg fondaparinuksnatrija u 0,6 ml otopine za injekcije
- 10 mg fondaparinuksnatrija u 0,8 ml otopine za injekcije

Drugi sastojci su natrijev klorid, voda za injekcije, kloridna kiselina i/ili natrijev hidroksid za podešavanje pH (pogledajte dio 2).

Arixtra ne sadržava sastojke životinjskog porijekla.

Kako Arixtra izgleda i sadržaj pakiranja

Arixtra je bistra i bezbojna do žućkasta otopina za injekciju. Dostupna je u napunjenoj štrcaljki opremljenoj sa sigurnosnim sustavom za iglu u svrhu zaštite od slučajnog uboda iglom nakon injiciranja. Dostupna je u pakiranju s 2, 7, 10 i 20 napunjenih štrcaljki (na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja).

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

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

Proizvođač:

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Viatri

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatri UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Виатрис ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatri

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatri CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatri Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatri ApS

Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatri Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan Healthcare BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatri OÜ

Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatri AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatri Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatri Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

España

Viatri Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 900 102 712

Polska

Viatri Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

France

Viatri Santé

Tél: + 33 4 37 25 75 00

Portugal

Viatri Healthcare, Lda.

Tel: + 351 21 412 72 00

Hrvatska

Viatri Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Ireland

Viatriis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatriis SIA
Tel: +371 676 055 80

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.

Tipovi sigurnosnih štrcaljki

Postoje dva tipa sigurnosnih štrcaljki koje se koriste s lijekom Arixtra, dizajniranih da Vas zaštite od slučajnog uboda iglom nakon injiciranja. Jedan tip štrcaljke ima **automatski** sustav zaštite od igle, a drugi tip ima **ručni** sustav zaštite od igle.

Dijelovi štrcaljke:

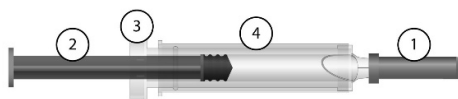
- ① Čvrsti štitnik za iglu
- ② Klip
- ③ Hvatište za prst
- ④ Zaštitni valjak

Slika 1. Štrcaljka s **automatskim** sigurnosnim sustavom za iglu

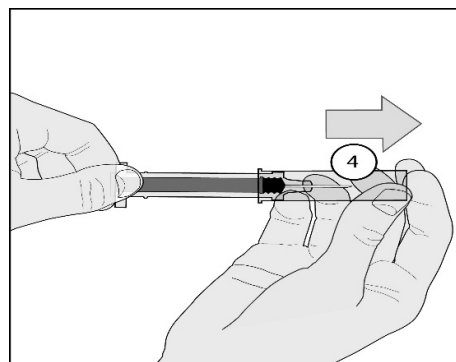


Štrcaljka s **ručnim** sigurnosnim sustavom za iglu.

Slika 2: Štrcaljka s **ručnim** sigurnosnim sustavom za iglu



Slika 3. Prikaz štrcaljke s **ručnim** sigurnosnim sustavom za iglu sa zaštitnim valjkom prevučenim preko igle **NAKON UPOTREBE**



VODIČ ZA PRIMJENU LIJEKA ARIXTRA PO KORACIMA

Upute za upotrebu

Ove upute vrijede za oba tipa štrcaljki (s automatskim i ručnim sigurnosnim sustavom za iglu). Jasno je naznačeno gdje se upute razlikuju.

1. Dobro operite ruke sapunom i vodom i obrišite ih ručnikom.

2. Izvadite štrcaljku iz kutije i provjerite:

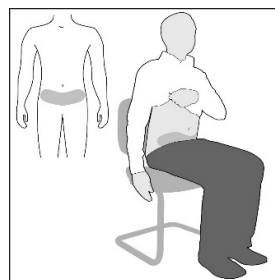
- da nije istekao rok valjanosti
- da je otopina bistra i bezbojna do žućkasta te da nema stranih čestica
- da štrcaljka nije otvarana ili oštećena

3. Udobno sjednite ili legnite u udoban položaj.

Izaberite mjesto na donjem dijelu trbuha, najmanje 5 cm ispod pupka (Slika A).

Injekcije primijenite **naizmjenice na lijevu i desnu stranu** donjeg dijela trbuha. To će umanjiti neugodu na mjestu uboda.

Ako nije moguća primjena u donji dio trbuha, potražite savjet medicinske sestre ili svog liječnika.



Slika A

4. Dezinficirajte područje injiciranja vaticom i alkoholom.

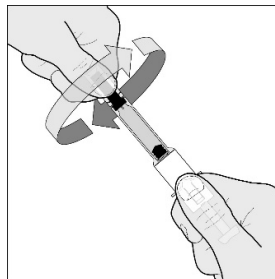
5. Skinite štitič s igle tako da ga najprije zavrnete (slika B1), a zatim povučete sa štrcaljke (Slika B2).

Odložite štitič igle.

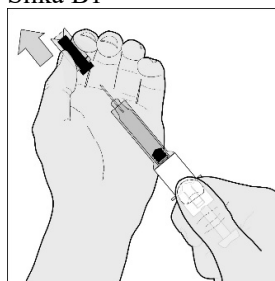
Važne napomene

- **Ne dodirujte iglu** i pazite da igla ne dotakne nikakvu površinu prije injiciranja.
- Prisutnost malog mjehurića zraka u štrcaljki je normalna.

Nemojte pokušavati odstraniti taj mjehurić prije injiciranja kako ne biste izgubili i dio lijeka.

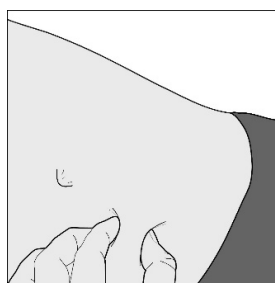


Slika B1



Slika B2

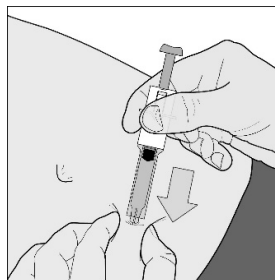
6. Očišćenu kožu nježno stisnite da nastane kožni nabor. Cijelo vrijeme injiciranja držite kožni nabor palcem i kažiprstom. (Slika C).



Slika C

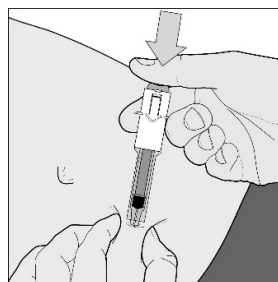
7. Čvrsto držite štrcaljku za hvatište za prst.

Uvedite iglu okomito (pod kutem od 90°) cijelom dužinom u nabor kože (Slika D).



Slika D

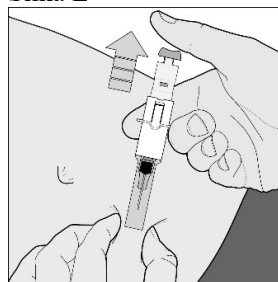
8. Injicirajte CIJELI sadržaj štrcaljke pritišćući klip do kraja. (Slika E).



Slika E

Štrcaljka s automatskim sigurnosnim sustavom za iglu

9. Otpustite klip i igla će se automatski izvući iz kože i povući u zaštitni valjak, gdje će biti trajno zatvorena (Slika F).



Slika F

Štrcaljka s ručnim sigurnosnim sustavom za iglu

9. Nakon injiciranja držite štrcaljku u jednoj ruci povlačeći zaštitni valjak, s drugom rukom držite hvatač za prst te čvrsto povucite natrag. Na taj način se otpusti valjak. Povucite valjak preko štrcaljke dok ne zatvori iglu. To je prikazano na slici 3 koja se nalazi na početku uputa za primjenu.

Upotrijebljenu štrcaljku nemojte baciti u kućni otpad. Odložite je prema uputama Vašeg liječnika ili ljekarnika.