

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

1,5 mg fondaparinux-nátrium előretöltött fecskendőnként (0,3 ml).

Ismert hatású segédanyag(ok): Adagonként kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, és ezért lényegében nátriummentes.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció.

Az oldat tiszta, színtelen folyadék.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Vénás thromboemboliás események (VTE) megelőzése alsó végtagon végzett nagy ortopédsebészeti műtéteken mint csípőtáji törés, nagy térdműtét vagy csípőízületi endoprotézis műtét, átesett felnőtteknél.

Vénás thromboemboliás események (VTE) megelőzése hasi sebészeti műtéten átesett, a thromboembóliás szövődmények szempontjából nagy kockázatúnak ítélt felnőtteknél, úgymint hasi tumorműtéten átesett betegek esetén (lásd 5.1 pont).

Vénás thromboemboliás események (VTE) megelőzése olyan - VTE szempontjából magas rizikójú - orvosi kezelés alatt álló felnőtteknél, akik akut betegség, mint például szívelégtelenség és/vagy akut légzési elégtelenség és/vagy akut fertőzés vagy gyulladás miatt mozgásképtelenek.

Az alsó végtagok akut, szimptomás, spontán felületes vénás thrombosisában szenvedő felnőttek kezelése, amennyiben egyidejűleg mélyvénás thrombosis nem áll fenn (lásd 4.2 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Nagy ortopéd- vagy hasi sebészeti műtéten átesett betegek esetén

A fondaparinux ajánlott dózisa 2,5 mg subcutan injekcióban naponta egy alkalommal, műtét után alkalmazva.

Az első adagot 6 órával a műtéti seb zárása után kell beadni, miután meggyőződünk arról, hogy a haemostasis helyreállt.

A kezelést a vénás thromboembolia-kockázatának megszűnéséig, rendszerint a beteg ambuláns kezelhetőségének megkezdéséig, a műtét után legalább 5-9 napon keresztül folytatni kell. A tapasztalatok azt mutatják, hogy a csípőtáji törés miatt műtött beteg VTE kockázata a műtét utáni 9. nap után is fennáll. Ezeknél a betegeknél megfontolásra érdemes a prolongált fondaparinux profilaxist további 24 napig (lásd 5.1 pont).

Az egyéni kockázat értékelés alapján a thromboemboliás szövődmények kialakulása szempontjából magas rizikójú belgyógyászati betegek esetén

A fondaparinux ajánlott dózisa 2,5 mg naponta egy alkalommal, subcutan injekcióban beadva.

Belgyógyászati kezelés alatt álló betegek esetén a klinikailag vizsgált kezelési időtartam 6-14 nap volt (lásd 5.1 pont).

Felületes vénás thrombosis kezelése

A fondaparinux ajánlott dózisa 2,5 mg naponta egyszer, subcutan injekcióban adva. Az a beteg alkalmas a 2,5 mg fondaparinuxszal végzett kezelésre, akinek legalább 5 cm hosszú, és ultrahangvizsgálattal vagy más, objektív módszerrel kimutatott alsó végtagi akut, szimptomás, izolált, spontán felületes vénás thrombosisa van. A kezelést a diagnózist követően, az egyidejű mélyvénás thrombosis vagy a sapheno-femoralis junkcióhoz 3 cm-nél közelebb eső felületes vénás thrombosis kizárása után a lehető leghamarabb el kell kezdeni. A kezelést a thromboemboliás szövődmények kialakulása szempontjából nagy kockázatú betegeknek legalább 30 napig, de legfeljebb 45 napig kell folytatni (lásd 4.4 és 5.1 pont). Javasolható a betegeknek, hogy saját maguknak adják be az injekciót, ha képesek és képesek erre. Az orvosnak világos utasításokat kell adnia az öninjekciózás elvégzéséhez.

- *Műtét vagy más, invazív beavatkozás előtt álló betegek*
Műtetre vagy más, invazív beavatkozásra váró felületes vénás thrombosisos betegeknek a műtét megelőző 24 órában lehetőség szerint kerülni kell a fondaparinux adását. A fondaparinux adása a műtét után legalább 6 órával indítható újra, feltéve, hogy a haemostasis megtörtént.

Különleges betegcsoportok

Műtéti beavatkozáson átesett betegek esetén az első fondaparinux injekció beadásának idejét szigorúan be kell tartani a ≥ 75 éves betegeknek és/vagy < 50 kg testtömeg esetén és/vagy vesekárosodás esetén, ha a kreatinin clearance 20-50 ml/perc között van.

Az első fondaparinux injekciót nem szabad a műtéti sebzárást követő 6 órán belül beadni. Az injekciót csak a haemostasis helyreállása után szabad alkalmazni (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás

- *VTE megelőzése* - A fondaparinux nem alkalmazható, ha a beteg kreatinin-clearance-e < 20 ml/perc (lásd 4.3 pont). Az adagot naponta egyszer 1,5 mg-ra kell csökkenteni, ha a beteg kreatinin-clearance-e 20-50 ml/perc közötti tartományban van (lásd 4.4 és 5.2 pont). Enyhe vesekárosodásban szenvedő betegek esetén (kreatinin-clearance > 50 ml/perc) nincs szükség dózismódosításra.
- *Felületes vénás thrombosis kezelése* - A fondaparinux nem alkalmazható, ha a beteg kreatinin-clearance-e < 20 ml/perc (lásd 4.3 pont). Az adagot naponta egyszer 1,5 mg-ra kell csökkenteni, ha a beteg kreatinin-clearance értéke 20-50 ml/perc között van (lásd 4.4 és 5.2 pont). Enyhe vesekárosodásban szenvedő betegek esetén (kreatinin-clearance > 50 ml/perc) nincs szükség dózismódosításra. Az 1,5 mg-os adag biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták (lásd 4.4. pont).

Májkárosodás

- *VTE megelőzése* - Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem szükséges dózismódosítás. A fondaparinux alkalmazása fokozott óvatosságot igényel súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek, mivel ezzel a betegcsoporttal nem végeztek vizsgálatokat (lásd 4.4 és 5.2 pont).
- *Felületes vénás thrombosis kezelése* - A fondaparinux biztonságosságát és hatásosságát súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek nem vizsgálták, ezért a fondaparinux alkalmazása az ilyen betegeknek nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők - A fondaparinux nem javasolt 18 életév alatti gyermekek számára a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok hiánya miatt.

Alacsony testtömeg

- *VTE megelőzése* - Az 50 kg-nál kisebb testtömegű betegeknek fokozott a vérzések kockázata. A testtömeg csökkenésével együtt a fondaparinux eliminációja is csökken. Ezeknél a betegeknek a fondaparinuxot óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).
- *Felületes vénás thrombosis kezelése* - A fondaparinux biztonságosságát és hatásosságát 50 kg-nál kisebb testtömegű betegeknek nem vizsgálták, ezért a fondaparinux alkalmazása az ilyen betegeknek nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Az alkalmazás módja

A fondaparinuxot mély subcutan injekció formájában kell beadni a fekvő helyzetben lévő betegnek. A beadás helyét váltogatni kell a jobb-és bal oldali anterolateralis és a jobb és bal oldali posterolateralis hasfal között. A hatóanyagvesztés elkerülése érdekében az előretöltött fecskendőből nem kell a levegőbuborékot eltávolítani a beadás előtt. Az injekciós tűt annak teljes hosszában a hüvelyk- és mutatóujj között képzett bőrredőre merőlegesen kell beszúrni; a bőrredőt a beadás során végig tartani kell.

A készítmény felhasználására, kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó további információkat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

- a készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység;
- aktív, klinikailag jelentős vérzés;
- akut bakteriális endocarditis;
- a kreatinin-clearance (< 20 ml/perc) alapján súlyos vesekárosodás.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A fondaparinux csak subcutan adható. Intramuscularisan nem szabad alkalmazni.

Vérzések

A fondaparinux óvatosan alkalmazható olyan betegekben, akiknél a vérzés fokozott rizikója áll fenn, mint veleszületett vagy szerzett vérzési zavarok (pl. thrombocytaszám < 50 000/mm³), aktív ulceratív gastrointestinalis betegség és friss intracranialis vérzés esetén, vagy közvetlenül agy-, gerinc- vagy szemműtétet követően és az alább leírt speciális betegcsoportokban.

- *VTE megelőzése esetén* - A vérzési kockázatot esetleg növelő készítmények nem adhatók együtt fondaparinuxszal. Ilyen készítmények a dezirudin, fibrinolytikumok, GP IIb/IIIa-receptor-antagonisták, heparin, heparinoidok vagy alacsony molekulatömegű heparinkészítmények (LMWH). Szükség esetén K-vitamin-antagonistákkal a 4.5 pontban leírtaknak megfelelően kell együtt alkalmazni. Más thrombocytaaggregáció-gátló gyógyszereket (acetilszalícilsav, dipiridamol, szulfipirazon, tiklopidin vagy klopidoogrel) és nem-szteroid gyulladásgátlókat (NSAID) óvatosan kell alkalmazni. Amennyiben az együttlátás elkerülhetetlen, rendszeres ellenőrzés szükséges.
- *Felületes vénás thrombosis kezelése esetén* - A fondaparinuxot óvatosan kell alkalmazni, ha a beteg egyidejűleg más, olyan gyógyszereket is kap, amelyek növelik a vérzés kockázatát.

Felületes vénás thrombosisban szenvedő betegek

A fondaparinux-kezelés megkezdése előtt a sapheno-femoralis junkciótól 3 cm-nél távolabb levő felületes vénás thrombosiszt igazolni kell, és az egyidejű mélyvénás thrombosiszt kompressziós ultrahanggal vagy más objektív módszerrel ki kell zárni. Nincsenek adatok 2,5 mg fondaparinux alkalmazásával kapcsolatban a egyidejűleg mélyvénás thrombosisban is szenvedő felületes vénás

thrombosisos betegek, vagy olyan betegek körében, akiknek a sapheno-femorális jukcióhoz 3 cm-nél közelebb eső felületes vénás thrombosisuk van (lásd 4.2 és 5.1 pont).

A 2,5 mg fondaparinux biztonságosságát és hatásosságát a következő betegcsoportokban nem vizsgálták: szkleroterápiát követően vagy branül szövődményeként kialakult felületes vénás thrombosisban szenvedő betegek, olyan betegek, akinek az elmúlt 3 hónapon belül volt felületes vénás thrombosisuk, olyan betegek, akinél az elmúlt 6 hónapon belül vénás thromboemboliás betegség fordult elő, vagy akiknek aktív carcinomájuk van (lásd 4.2 és 5.1 pont).

Spinalis / Epiduralis anaesthesia

Nagy ortopédsebészeti műtéten átesett betegek esetén a fondaparinux adagolása során végzett spinalis és epiduralis anesztézia vagy lumbal punctio alkalmazásakor nem zárható ki spinalis vagy epidurális hematóma, mely hosszantartó vagy maradandó paralízist okozhat. Ezen ritka események kockázata nőhet a műtétet követő epiduralis katéter vagy más, a hemosztázist befolyásoló gyógyszerkészítmények alkalmazása esetén.

Idősek

Időskorban a vérzések kockázata fokozódik. Miután a korrallal általában a veseműködés csökken, idős betegekben a fondaparinux kiválasztása csökkenhet, és így a fondaparinux expozíciója növekszik. (lásd 5.2 pont). A fondaparinux óvatossággal alkalmazható idős betegekben (lásd 4.2 pont).

Alacsony testtömeg

- *VTE megelőzése* - Kevesebb mint 50 kg testtömegű betegekben a vérzések kockázata fokozódik. A testtömeg csökkenésével együtt a fondaparinux eliminációja is csökken. A fondaparinux óvatossággal alkalmazható ezekben a betegekben (lásd 4.2 pont).
- *Felületes vénás thrombosis kezelése* - Nincsenek a fondaparinux alkalmazására vonatkozó, az 50 kg-nál kisebb testtömegű betegek felületes vénás thrombosisának kezelésével kapcsolatos klinikai adatok. Ezért ilyen betegeknek a felületes vénás thrombosis kezelésére a fondaparinux nem javasolt (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodás

- *VTE megelőzése* - Ismert, hogy a fondaparinux főleg a vesén keresztül választódik ki. Kevesebb mint 50 ml/perc kreatinin-clearance-értékű betegek esetén a vérzés és a VTE fokozott kockázata áll fenn, ezek a betegek fokozott elővigyázatossággal kezelendők (lásd 4.2, 4.3 és 5.2 pont). Korlátozott mennyiségű klinikai adat áll rendelkezésre az olyan betegekről, akiknek a kreatinin-clearance-e kevesebb mint 30 ml/perc.
- *Felületes vénás thrombosis kezelése* - A fondaparinux nem alkalmazható, ha a beteg kreatinin-clearance értéke <20 ml/perc (lásd 4.3 pont). Az adagot naponta egyszer 1,5 mg-ra kell csökkenteni, ha a beteg kreatinin-clearance értéke 20-50 ml/perc között van (lásd 4.2 és 5.2 pont). Az 1,5 mg-os adag biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták.

Súlyos májkárosodás

- *VTE megelőzése* - A fondaparinux adagjának módosítása nem szükséges, ugyanakkor alaposan mérlegelni kell a fondaparinux használatát súlyosan májkárosodott betegekben, mivel az alvadási faktorok hiánya miatt megnőhet a vérzések kockázata (lásd 4.2 pont).
- *Felületes vénás thrombosis kezelése* - Nincsenek a fondaparinux alkalmazására vonatkozó, a súlyos májkárosodásban szenvedő betegek felületes vénás thrombosisának kezelésével kapcsolatos klinikai adatok. Ezért ilyen betegeknek a felületes vénás thrombosis kezelésére a fondaparinux nem javasolt (lásd 4.2 pont).

Heparin indukálta thrombocytopeniában szenvedő betegek

A fondaparinuxot óvatosan kell alkalmazni azoknál a betegeknél, akiknél már előfordult HIT. A fondaparinux hatékonyságát és biztonságosságát hivatalosan nem vizsgálták II-es típusú HIT betegek körében. A fondaparinux nem kötődik a thrombocyt-faktor 4-hez, és általában nem ad keresztreakciót

a II-es típusú heparin indukálta thrombocytopeniában (HIT) szenvedő betegek szérumával. Azonban ritkán előfordultak spontán bejelentések HIT-ről fondaparinusszal kezelt betegeknél.

Latex allergia

Az előretöltött fecskendő tűvédője szárított természetes latex gumit tartalmaz, amely a latexre érzékeny egyéneknél esetleg allergiás reakciót okozhat.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A vérzés kockázata nő a fondaparinux és olyan készítmények együttes alkalmazása esetén, melyek növelhetik a vérzési rizikót (lásd 4.4 pont).

Oralis antikoagulánsok (warfarin), thrombocytaaggregáció-gátlók (acetilszalicilsav), nem-szteroid gyulladáscsökkentők (piroxikám) és a digoxin nem befolyásolták a fondaparinux farmakokinetikáját. Az interakciós vizsgálatokban a fondaparinux dózisa (10 mg) nagyobb volt, mint amekkora a jelenlegi indikációk szerint javasolt. A fondaparinux az egyensúlyi koncentrációt elérve sem a warfarin INR-re kiváltott hatását, sem az acetilszalicilsav vagy piroxikám kezelése alatti vérzési időt, sem a digoxin farmakokinetikáját nem befolyásolta.

Utókezelés más antikoaguláns készítménnyel

Amennyiben az utókezelést heparinnal vagy alacsony molekulatömegű heparinkészítménnyel (LMWH) indítják, általános szabály, hogy az első injekciót az utolsó fondaparinux injekció beadása után egy nappal kell alkalmazni.

Amennyiben az utókezelés K-vitamin-antagonistával szükséges, a fondaparinux-kezelést a cél INR érték eléréséig kell folytatni.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A fondaparinux terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan nincsenek megfelelő adatok. A limitált expozíció miatt az állatkísérletekből származó információ nem elegendő a terhességre, az embrio/foetalis fejlődésre, a szülésre és a posztnatális fejlődésre kifejtett hatás felméréséhez. A fondaparinux terhességben nem alkalmazható, kivéve ha az egyértelműen szükséges.

Szoptatás

A fondaparinux kiválasztódik a patkány anyatejbe, de nem ismert, hogy kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Fondaparinux kezelés alatt a szoptatás nem javasolt, bár nem valószínű, hogy a szoptatott gyermekben orálisan felszívódik.

Termékenység

Nincs adat a fondaparinux humán fertilitásra gyakorolt hatásáról. Állatkísérletek semmilyen, a termékenységre gyakorolt hatást nem mutatnak.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem végeztek vizsgálatokat a gépjárművezetéshez, és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre vonatkozóan.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A fondaparinusszal leggyakrabban jelentett mellékhatások a vérzéses szövődmények (különböző helyeken, beleértve az intracranialis/intracerebralis és retroperitonealis vérzések ritka eseteit) és az anaemia. A fondaparinux óvatosan alkalmazható olyan betegeknél, akiknél fokozott a vérzés kockázata (lásd 4.4 pont).

A fondaparinux biztonságosságát vizsgálták:

- 9 napig kezelt, 3595 alsóvégtagi nagy ortopédsebészeti műtéten átesett beteg (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml és Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 327, 1 hetes profilaktikus kezelésben, majd a csípőtáji törést helyreállító műtét után további 3 hetes kezelésben részesülő beteg (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml és Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 1407, hasi sebészeti műtéten átesett és legfeljebb 9 napig kezelt beteg (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml és Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 425, orvosi kezelés alatt álló, thromboembóliás szövődmény szempontjából fokozott kockázatú, legfeljebb 14 napig kezelt beteg (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml és Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 10 057 beteg, akik UA vagy NSTEMI ACS kezelésben részesültek (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 6036, STEMI ACS kezelésben átesett beteg (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 2517, vénás thromboembolia miatt kezelt és fondaparinux-szal átlagosan 7 napig kezelt beteg (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml és Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Ezeket a nemkívánatos hatásokat a műtéti és orvosi körülmények figyelembevételével kell értékelni. Az ACS programban megfigyelt mellékhatásprofil megfelel a VTE megelőzés során meghatározott mellékhatásoknak.

A mellékhatások felsorolása az alábbiakban található szervrendszer és gyakoriság szerinti csoportosításban történik. A gyakoriságokat a következő kategóriák szerint határozzuk meg: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100$ és $< 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000$ és $< 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000$ és $< 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$).

Szervrendszer MedDRA	gyakori ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	nem gyakori ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	ritka ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)
<i>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</i>			postoperatív sebfertőzés
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>	anaemia, postoperatív haemorrhagia, utero- vaginális vérzés*, haemoptysis, haematuria, haematoma, fogínyvérzés, purpura, epitaxis, gastrointestinalis vérzés, hemarthrosis*, szemvérzés*, bevérzés*	thrombocytopenia, thrombocythaemia, vérlemezke rendellenesség, coagulációs zavar	retroperitonealis vérzés*, hepatikus, intracranialis/intra- cerebralis vérzés*
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>			allergiás reakció (többek között nagyon ritkán angiooedemáról, anaphylactoid/ anaphylaxiás reakcióról számoltak be)
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>			hypokalaemia, emelkedett nem fehérje eredetű nitrogénszint ^{1*} (Npn – non-protein-nitrogen)
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>		fejfájás	szorongás, confusio, szédülés, aluszékonyosság, vertigo
<i>Érbetegségek és tünetek</i>			hypotonia

Szervrendszer MedDRA	gyakori ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	nem gyakori ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	ritka ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		dyspnoea	köhögés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		hányinger, hányás	hasi fájdalom, dyspepsia, gastritis, székrekedés, hasmenés
Máj- és epebetegségek illetve tünetek		rendellenes májműködés, emelkedett májenzimek	bilirubinaemia
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		bőrkiütés, viszketés	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		oedema, perifériás oedema, fájdalom, láz, mellkasi fájdalom, sebváladékozás	reakció az injekció beadási helyén, lábfájás, fáradtság, kipirulás, syncope, hőhullám, genitális oedema

⁽¹⁾ Az Npn a nem fehérje eredetű nitrogént jelöli, úgymint karbamid, húgysav, aminosavak stb.

* A mellékhatások nagyobb dózisok, 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml és 10 mg/0,8 ml mellett jelentkeztek.

Feltételezett mellékhatások jelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül

4.9 Túladagolás

A fondaparinux alkalmazása az ajánlott dózis felett a vérzés kockázatának növekedéséhez vezethet. A fondaparinuxnak nincs ismert antidotuma.

A túladagolással kapcsolatos vérzéses komplikációk esetén a kezelés felfüggesztése és a vérzés elsődleges okának megállapítása szükséges. A megfelelő kezelés elkezdése, mint a sebészeti haemostasis, vérpótlás, friss plazmatranszfúzió, plazmaferézis megfontolandó.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antithrombotikus szerek.
ATC kód: B01AX05

Farmakodinámiás hatások

A fondaparinux szintetikus, szelektív inhibitora az aktivált X-Faktornak (Xa). A fondaparinux antitrombotikus hatása a Xa-Faktornak az antitrombin III (ATIII) által mediált szelektív gátlásán alapszik. Az ATIII-hoz történő szelektív kötődéssel a fondaparinux (mintegy 300-szorosára) fokozza az ATIII meglévő Xa-Faktort neutralizáló képességét. A Xa-Faktor neutralizációja megszakítja a

véralvadási kaszkádot, és megakadályozza a trombinképződést és a thrombusképződést. Fondaparinux nem inaktiválja a trombint (aktivált II Faktor), és nincs hatással a trombocytákra.

2,5 mg-os dózisban a fondaparinux nem befolyásolja a rutin koagulációs tesztek, mint az aktivált parciális thromboplastin időt (aPTT), az aktivált alvadási időt (ACT) vagy a protrombinidőt (PT)/ Nemzetközi Normalizált Arány (International Normalised Ratio - INR) tesztet a plazmában, sem a vérzési időt vagy a fibrinolitikus aktivitást. Ugyanakkor ritkán előfordultak spontán bejelentések az aPTT megnyúlásáról.

A fondaparinux általában nem lép keresztreakcióba a heparin indukálta thrombocytopeniás (HIT) betegek szérumával. Ugyanakkor spontán jelentések érkeztek fondaparinuxszal kezelt betegeknél fellépett HIT ritka eseteiről.

Klinikai vizsgálatok

Vénás thromboemboliás esemény (VTE) megelőzése a 9 napon át kezelt, alsó végtagon végzett nagy ortopédsebészeti műtéten átesett betegeknél

A fondaparinuxszal végzett klinikai vizsgálatokat a fondaparinux hatékonyságának kimutatására tervezték a vénás thromboemboliás események (VTE) prevenciójában, pl. proximális és distalis mélyvénás thrombosis (deep vein thrombosis, DVT) és pulmonalis embolia (PE), alsó végtagi nagy ortopédsebészeti műtetre kerülő betegeknél, mint csípőtáji törés, nagy térdműtét, vagy csípőprotézis műtét. Több mint 8000 beteget (csípőtáji törés – 1711, csípőprotézis – 5829, nagy térdműtét – 1367) vizsgáltak a kontrollált II. és III. fázisú klinikai vizsgálatokban. A naponta 1-szer a műtétet követően 6-8 óra elteltével alkalmazott 2,5 mg fondaparinuxot hasonlították össze 40 mg enoxaparin kezeléssel naponta 1-szer 12 órával a műtétet megelőzően alkalmazva, vagy naponta 2-szer 30 mg enoxaparinnal, a műtét befejezését követően 12-24 órával kezdve a kezelést.

Ezeknek a klinikai vizsgálatoknak az összesített értékelése alapján a posztoperatív 11. napig a kiértékelés szerint a fondaparinux az ajánlott dózisban alkalmazva a műtét típusától függetlenül, szignifikáns mértékben csökkentette a VTE rátát (54% [95%-os CI, 44%; 63%]) az enoxaparinnal szemben. A vizsgálati végpontok többségét előretervezett venográfiával állapították meg, ezek többsége distalis DVT volt, de a proximális DVT-ok incidenciája is szignifikánsan csökkent. A szimptomás VTE (a PE-t is tartalmazza) incidenciájában nem volt szignifikáns különbség a két kezelési csoport között.

Azokban a klinikai vizsgálatokban, ahol a műtét előtt 12 órával naponta 1-szer adott, és 40 mg enoxaparint hasonlították össze az ajánlott dózisú fondaparinux-kezeléssel, a fondaparinuxszal kezelt betegek 2,8%-ban, az enoxaparinnal kezelt betegek 2,6%-ban észleltek súlyos vérzéses szövődményt.

Vénás thromboemboliás esemény (VTE) megelőzése a kezdeti 1 hetes profilaxis után, legfeljebb 24 napon át kezelt, csípőtörés miatti műtéten átesett betegeknél

Egy randomizált, kettős vak klinikai vizsgálatban csípőtöréses ortopédsebészeti műtét után, 737 beteg részesült 7 +/- 1 napig, naponta 1-szer alkalmazott 2,5 mg fondaparinux kezelésben. E periódus végén 656 beteget randomizáltak a további 21 +/- 2 napig tartó, naponta 1-szer alkalmazott 2,5 mg fondaparinux kezelés vagy placebo csoportba. A placeboval összehasonlítva, a fondaparinux szignifikáns csökkenést eredményezett a VTE összarányában [fondaparinux csoport: 3 beteg (1,4%) vs. placebo csoport: 77 beteg (35%)]. A regisztrált VTE események többsége (70/80) venográfiával igazolt aszimptomás DVT volt. A placebo csoportban jelentett két halálos PE-át is figyelembe véve, a fondaparinux szignifikáns csökkenést eredményezett a szimptomás VTE arányában is (DVT, és/vagy PE) [fondaparinux csoport: 1 beteg (0,3%) vs. placebo csoport: 9 (2,7%) beteg]. A 2,5 mg fondaparinux csoportban 8 betegnél (2,4%), a placebo csoportban 2 betegnél (0,6%) figyeltek meg minden esetben a műtét helyén jelentkező, és nem halálos súlyos vérzést.

Vénás thromboemboliás események (VTE) megelőzése hasi sebészeti műtéten átesett, a thromboemboliás szövődmények szempontjából nagy kockázatúnak ítélt betegek, úgy mint hasi tumorműtéten átesett betegek esetén

Egy kettős vak klinikai vizsgálatban 2927 beteg randomizáció alapján kapott 2,5 mg fondaparinuxot naponta egyszer, vagy 5000 NE dalteparint naponta egyszer – 2500 NE-et műtét előtt és első injekcióként 2500 NE-et műtét után – 7 + 2 napig. A sebészeti beavatkozások főként vastagbél/rectalis, gyomor-, májműtétek, cholecystectomy vagy egyéb epeúti műtétek voltak. A betegek hatvankilenc százaléka rák miatt került műtétre. Urológiai (de nem vesét érintő) vagy nőgyógyászati műtéten, laparoszkiás beavatkozáson vagy érsebészeti műtéten átesett betegeket nem vontak be a vizsgálatba.

Ebben a vizsgálatban a teljes VTE (total VTE) előfordulása a fondaparinux csoportban 4,6% (47/1027), míg a dalteparin csoportban 6,1% (62/1021) volt: esélyhányados (odds ratio) csökkenés [95%-os CI] = -28,5% [-49,7%, 9,5%]. A teljes VTE aránya a két kezelési csoportban főleg az aszimptomás distalis DVT csökkenése miatt különbözött, azonban ez a különbség statisztikailag nem volt szignifikáns. A szimptomás DVT előfordulása hasonló volt a kezelt csoportokban: 6 beteg (0,4%) a fondaparinux csoportban vs 5 beteg (0,3%) a dalteparin csoportban. A tumorműtéten átesett betegek nagy alcsoportjában (a teljes betegpopuláció 69%-a) a VTE aránya a fondaparinux csoportban 4,7% volt, ellentétben a dalteparin csoport 7,7%-ával.

Súlyosabb vérzést a fondaparinux csoport betegeinek 3,4%-ánál, és a dalteparin csoport betegeinek 2,4%-ánál észleltek.

Vénás thromboemboliás események (VTE) megelőzése orvosi kezelés alatt álló, akut betegség következtében csökkent mozgásképességű és így thromboemboliás szövődmények szempontjából nagy kockázatú betegek esetén

Egy kettős vak, randomizált klinikai vizsgálatban 839 beteg 6-14 napon keresztül részesült naponta 1-szer 2,5 mg fondaparinux vagy placebo kezelésben. A vizsgálatban olyan, akut betegségben szenvedő, orvosi kezelés alatt álló, 60 év fölötti betegek vettek részt, akik a NYHA szerinti III/IV-es súlyossági fokú pangásos szívelégtelenség és/vagy akut légzési elégtelenség és/vagy akut fertőzéses vagy gyulladásos betegség miatt kerültek kórházba és akiket betegségük legalább 4 napon keresztül ágyhoz kötött. A fondaparinux szignifikánsan csökkentette a VTE teljes előfordulási gyakoriságát a placebóval összehasonlítva [18 beteg (5,6%) vs 34 beteg (10,5%)]. A legnagyobb arányban előforduló esemény az aszimptomatikus, distalis DVT volt. A fondaparinux az igazolt, halálos PE előfordulási gyakoriságát [0 beteg (0,0%) vs 5 beteg (1,2%)] is szignifikánsan csökkentette. Súlyos vérzéses szövődményt mindegyik csoportban 1 betegnél (0,2%) tapasztaltak.

Olyan akut, szimptomás, spontán felületen vénás thrombosisban szenvedő betegek kezelése, akiknek nincs egyidejűleg mélyvénás thrombosisuk (DVT)

Egy randomizált kettős vak klinikai vizsgálatban (CALISTO) 3002 beteg vett részt, akiknek legalább 5 cm hosszú, kompressziós ultrahangvizsgálattal igazolt alsó végtagi akut, szimptomás, izolált, spontán felületen vénás thrombosisa volt. Egyidejűleg DVT-ben is szenvedő, vagy a sapheno-femorális junkcióhoz 3 cm-nél közelebb eső felületen vénás thrombosisos betegeket nem vontak be a vizsgálatba. A súlyos májkárosodás, súlyos vesekárosodás, (kreatinin-clearance < 30 ml/perc), az alacsony testtömeg (< 50 kg), az aktív carcinoma, a szimptomás PE vagy a közelmúltban lezajlott DVT/PE (< 6 hónap) vagy felületen vénás thrombosis (< 90 nap), a szkleroterápiát követően vagy intravénás branül szövődményeként kialakult felületen vénás thrombosis, vagy a vérzés fokozott kockázata kizáró ok volt.

A betegek véletlen besorolást követően kaptak 2,5 mg fondaparinuxot vagy placebót naponta egyszer 45 napig, a gumiharisnya, fájdalomcsillapítók és/vagy lokális nem szteroid gyulladáscsökkentő kezelés mellé. A betegeket 77 napig követték. A vizsgálati populáció 64%-a nő, átlagéletkoruk 58 év volt, 4,4%-uknál a kreatinin-clearance <50 ml/perc volt.

Az elsődleges hatásossági végpont - szimptomás PE, szimptomás DVT, szimptomás felületen vénás thrombosis expanziója, szimptomás felületen vénás trombozisz kiújulása vagy halál összesített előfordulása a 47. napig - szignifikánsan csökkent, a placebo csoportban mért 5,9%-ról 0,9%-ra a 2,5 mg fondaparinuxot kapó csoportban (relatív kockázatcsökkenés: 85,2%; 95%-os CI, 73,7% - 91,7% [p < 0,001]). Az elsődleges összetett végpont egyes thromboemboliás komponenseinek incidenciája szintén szignifikánsan csökkent a fondaparinux-csoportban a következők szerint:

szimptómás PE [0 (0%) vs 5 (0,3%) ($p = 0,031$)], szimptómás DVT [3 (0,2%) vs 18 (1,2%); relatív kockázatsökkenés 83,4% ($p < 0,001$)], szimptómás felületes vénás thrombosis expansiója [4 (0,3%) vs 51 (3,4%); relatív kockázatsökkenés 92,2% ($p < 0,001$)], szimptómás felületes vénás thrombosis kiújulása [5 (0,3%) vs 24 (1,6%); relatív kockázatsökkenés 79,2% ($p < 0,001$)].

A halálozási arány alacsony volt, és hasonló volt a két csoportban: 2 haláleset (0,1%) volt a fondaparinux-, míg 1 haláleset (0,1%) volt a placebo csoportban.

A hatásosság a 77. napig fennmaradt, és konzisztensen fennállt valamennyi előre meghatározott alcsoportban, beleértve a visszeres betegeket és a térd alatt kialakult felületes vénás thrombosisos betegeket is.

A kezelés alatt súlyos vérzés 1 betegnél (0,1%) fordult elő a fondaparinux-csoportban és 1 betegnél (0,1%) a placebo csoportban. Klinikailag releváns, nem súlyos vérzés 5 fondaparinuxszal kezelt betegnél (0,3%) és 8 placebót kapó betegnél (0,5%) fordult elő.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Subcutan alkalmazás után a fondaparinux teljesen és gyorsan felszívódik (abszolút biohasznosulás 100%). A fondaparinux 2,5 mg subcutan injekció egyszeri beadása után egészséges fiatal önkéntesekben a plazma csúskoncentráció (átlagos $C_{max} = 0,34$ mg/l) 2 óra múlva alakul ki. Az átlagos C_{max} érték felét a plazmakoncentráció a beadást követően 25 perc múlva érte el.

Idős, egészséges egyéneknél, 28 mg subcutan dózisban adva a fondaparinux lineáris farmakokinetikát mutat. Napi egyszeri alkalmazást követően 3-4 nap múlva alakulnak ki az egyensúlyi plazmakoncentrációk, miközben a C_{max} és AUC 1,3-szorosára emelkedik.

A becsült átlagos (CV%) egyensúlyi farmakokinetikai paraméterek 2,5 mg fondaparinux napi 1-szeri alkalmazása során csípőprotézis műtéten átesett betegnél: C_{max} (mg/l) - 0,39 (31%), T_{max} (óra) - 2,8 (18%) és C_{min} (mg/l) - 0,14 (56%). Csípőtáji töréses betegeknél előrehaladott életkorukból kifolyólag, a fondaparinux egyensúlyi plazmakoncentrációi a következők: C_{max} (mg/l) - 0,50 (32%) és C_{min} (mg/l) - 0,19 (58%).

Eloszlás

A fondaparinux megoszlási térfogata kicsi (7-11 liter). *In vitro*, a fondaparinux nagymértékben és specifikusan, a plazma koncentráció szintjétől függő mértékben kötődik az antithrombin fehérjéhez (0,5-2 mg/l koncentráció esetén 98,6% - 97%-ban). A fondaparinux nem kötődik szignifikáns mértékben más plazmafehérjékhez, ideértve a 4-es trombocytafaktort (PF4) is.

Mivel a fondaparinux nem kötődik szignifikáns mértékben az ATIII kívül más plazmafehérjékhez, nem várható a fehérjekötés leszorításából adódó más gyógyszerkészítménnyel történő interakció.

Biotranszformáció

Bár nincs teljes körűen vizsgálva, jelenleg nincs bizonyíték a fondaparinux metabolizmusára, és főként nincs bizonyíték az aktív metabolitok képződésére.

In vitro, a fondaparinux nem gátolja a CYP450 enzimeket (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 vagy CYP3A4). *In vivo*, ezért nem várható a fondaparinux interakciója más gyógyszerkészítményekkel a CYP-mediálta metabolizmus gátlásán keresztül.

Elimináció

Az eliminációs felezési idő ($t_{1/2}$) megközelítőleg 17 óra fiatal egészséges önkéntesekben és megközelítőleg 21 óra egészséges idős egyéneknél. A vese 64-77%-ban változatlan formában választja ki a fondaparinuxot.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők - Ebben a populációban nem vizsgálták a fondaparinuxot a VTE megelőzésével vagy a felületes vénás thrombosis kezelésével kapcsolatban.

Idősek - A vesefunkció csökkenhet az életkorral, így időskorban csökkenhet a fondaparinux kiválasztása. 75 évesnél idősebb, ortopédsebészeti beavatkozásban részesülő betegekben a becsült plazma clearance 1,2-1,4-szer kevesebb, mint a < 65 éves betegekben.

Vesekárosodás - Enyhe vesekárosodás esetén (kreatinin-clearance 50 és 80 ml/perc között) a plazma-clearance 1,2-1,4-szer kevesebb a nem károsodott vesefunkciójú betegekhez hasonlítva (kreatinin-clearance > 80 ml/perc), és átlagban 2-szer alacsonyabb közepes vesekárosodás esetén (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc). Súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) a plazma-clearance megközelítőleg 5-ször alacsonyabb, mint nem károsodott veseműködés esetén. A terminális felezési idő értéke 29 óra volt közepes és 72 óra súlyos vesekárosodás esetén.

Nemek - Nemek tekintetében nem volt különbség a testtömeghez illesztett adagolás alkalmazása esetén.

Rasszok – Az emberi rasszok közötti farmakokinetikai különbséget prospektív módon nem vizsgálták. Ugyanakkor az ázsiai (japán) egészséges önkéntesekben nem tapasztaltak eltérést a farmakokinetikai paraméterekben az egészséges kaukázusi egyénekhez viszonyítva. Hasonlóan, nem volt különbség a plazma clearance tekintetében az ortopédiai műtéten átesett fekete bőrű és kaukázusi betegek között.

Testtömeg – A testtömeggel emelkedik a fondaparinux plazma clearance-e (9%-os növekedés 10 kg-onként).

Májkárosodás - Egyetlen fondaparinux adag subcutan beadását követően, közepesen súlyos májkárosodásban szenvedőknél (Child-Pugh B stádium) az összes (kötött és nem kötött) fondaparinux C_{max} -értéke 22%-kal és AUC-értéke 39%-kal csökkent, összehasonlítva a normális májfunkciójú egyénekkel. Az alacsonyabb fondaparinux plazmakoncentrációkat az ATIII-hoz való csökkent kötődéssel hozták összefüggésbe, ami májkárosodásban szenvedő betegekben az alacsonyabb ATIII plazmakoncentráció következménye, és ennek eredményeként a fondaparinux renális clearance fokozódik. Következésképpen, a nem kötött fondaparinux koncentrációja várhatóan nem változik enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedőknél, ezért farmakokinetikai alapon dózismódosításra nincs szükség.

A fondaparinux farmakokinetikáját súlyos májkárosodásban szenvedő betegekben nem vizsgálták (lásd 4.2 és 4.4 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. A reprodukciós toxicitásra vonatkozó állatkísérletek a korlátozott expozíció miatt nem kielégítőek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-klorid
Injekcióhoz való víz
Sósav
Nátrium-hidroxid

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. Nem fagyasztható!

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

27-es, 12,7 mm hosszú tűvel és brómbutil vagy klórbutil elastomer dugattyúval ellátott I. típusú (1 ml) üveghenger.

Az Arixtra-t 2, 7, 10 és 20 db előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagolásban forgalmazzák. A fecskendőnek két típusa van:

- sárga dugattyúval és automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendő.
- sárga dugattyúval és kézi biztonsági rendszerrel ellátott fecskendő.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az előretöltött fecskendőben lévő subcutan injekciót a hagyományos fecskendőhöz hasonlóan kell alkalmazni.

Az oldat esetleges elszíneződéséről, mint a parenterális oldatok esetében, mindig felhasználásuk előtt vizuális módon meg kell győződni.

Az öninjekciózást illetően a Betegtájékoztató ad felvilágosítást.

Az Arixtra előretöltött fecskendők tűvédő rendszerét biztonsági rendszerrel látták el az injekciózás utáni, tű által okozott sérülések elkerülése érdekében.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart
Dublín 15,
DUBLIN
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2002. március 21.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2007. március 21.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml oldatos injekció, előretöltött fecskendőben.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2,5 mg fondaparinux-nátrium előretöltött fecskendőnként (0,5 ml).

Ismert hatású segédanyag(ok): Adagonként kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció.

Az oldat tiszta, színtelen folyadék.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Vénás thromboemboliás események (VTE) megelőzése alsó végtagon végzett nagy ortopédsebészeti műtéteken, mint csípőtáji törés, nagy térdműtét vagy csípőízületi endoprotézis műtét, átesett felnőtteknél.

Vénás thromboemboliás események (VTE) megelőzése hasi sebészeti műtéten átesett, a thromboembóliás szövődmények szempontjából nagy kockázatúnak ítélt felnőtteknél, úgy mint hasi tumorműtéten átesett betegek esetén (lásd 5.1 pont).

Vénás thromboemboliás események (VTE) megelőzése olyan - VTE szempontjából magas rizikójú - orvosi kezelés alatt álló felnőtteknél, akik akut betegség, mint például szívelégtelenség és/vagy akut légzési elégtelenség és/vagy akut fertőzés vagy gyulladás miatt mozgásképtelenek.

Instabil angina vagy ST-elevációval nem járó myocardialis infarctus (UA/NSTEMI) kezelése olyan felnőtteknél, akiknél sürgős (120 percen belüli) invazív kezelés (PCI) nem javallt (lásd 4.4 és 5.1 pont).

ST-elevációval járó myocardialis infarctus (STEMI) kezelése olyan felnőtteknél, akiket thrombolytikumokkal kezelnek, vagy akik kezdetben nem kapnak egyéb reperfüziós kezelést.

Az alsó végtagok akut, szimptomás, spontán felületes vénás thrombosisában szenvedő felnőttek kezelése, amennyiben egyidejűleg mélyvénás thrombosis nem áll fenn (lásd 4.2 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Nagy ortopéd- vagy hasi sebészeti műtéten átesett betegek esetén

A fondaparinux ajánlott dózisa 2,5 mg subcutan injekcióban naponta egy alkalommal, műtét után alkalmazva.

Az első adagot 6 órával a műtéti seb zárása után kell beadni, miután meggyőződünk arról, hogy a haemostasis helyreállt.

A kezelést a vénás thromboembolia kockázatának megszűnéséig, rendszerint a beteg ambuláns kezelhetőségének megkezdéséig, a műtét után legalább 5-9 napon keresztül folytatni kell. A tapasztalatok azt mutatják, hogy a csípőtáji törés miatt műtött beteg VTE kockázata a műtét utáni 9. nap után is fennáll. Ezeknél a betegeknek megfontolásra érdemes a prolongált fondaparinux profilaxist további 24 napig (lásd 5.1 pont).

Az egyéni kockázat értékelés alapján a thromboemboliás szövődmények kialakulása szempontjából magas rizikójú belgyógyászati betegek esetén

A fondaparinux ajánlott dózisa 2,5 mg naponta egy alkalommal, subcutan injekcióban beadva. Belgyógyászati kezelés alatt álló betegek esetén a klinikailag vizsgált kezelési időtartam 6-14 nap volt (lásd 5.1 pont).

Instabil angina/ST-elevációval nem járó myocardialis infarctus (UA/NSTEMI) kezelése

A fondaparinux ajánlott adagja 2,5 mg naponta egyszer, subcutan injekcióban alkalmazva. A kezelést a diagnózis felállítása után a lehető leghamarabb el kell kezdeni, és legfeljebb 8 napig, illetve a kórházból történő elbocsájtásig folytatni kell, ha arra korábban kerül sor.

Ha a betegen percutan coronaria beavatkozást (PCI) hajtanak végre, nem frakcionált heparint (UFH) kell alkalmazni a PCI ideje alatt, a standard gyakorlat szerint, figyelembe véve a betegnél a vérzés esetleges kockázatát, beleértve a fondaparinux utolsó adagjának beadása óta eltelt időt is (lásd 4.4 pont). Klinikai szempontok alapján kell megítélni, mikor indítható újra a subcutan fondaparinux a vezetőkatéter eltávolítása után. A pivotális UA/NSTEMI klinikai vizsgálatban a fondaparinux-kezelést leghamarabb 2 órával a vezetőkatéter eltávolítása után indították újra.

ST- elevációval járó myocardialis infarctus (STEMI) kezelése

A fondaparinux ajánlott adagja 2,5 mg naponta egyszer. Az első fondaparinux adagot intravénásan, a következő dózissokat pedig subcutan injekcióban kell adni. A kezelést a diagnózis felállítása után a lehető leghamarabb el kell kezdeni, és legfeljebb 8 napig, illetve a kórházból történő elbocsájtásig folytatni kell, ha arra korábban kerül sor.

Ha a betegen nem elsődleges PCI-t hajtanak végre, nem frakcionált heparint (UFH) kell alkalmazni a PCI ideje alatt, a standard gyakorlat szerint, figyelembe véve a betegnél a vérzés esetleges kockázatát, beleértve a fondaparinux utolsó adagjának beadása óta eltelt időt is (lásd 4.4 pont). Klinikai szempontok alapján kell megítélni, mikor indítható újra a subcutan fondaparinux a vezető katéter eltávolítása után. A pivotális STEMI klinikai vizsgálatban a fondaparinux-kezelést leghamarabb 3 órával a vezető katéter eltávolítása után indították újra.

- *Coronaria bypass graft (CABG) műtét előtt álló betegek*
STEMI-ben vagy UA/STEMI-ben szenvedő, coronaria bypass graft (CABG) műtetre kerülő betegek lehetőleg ne kapjanak fondaparinuxot a beavatkozás előtti 24 órában, műtét után pedig 48 óra elteltével indítható újra a kezelés.

Felületes vénás thrombosis kezelése

A fondaparinux ajánlott dózisa 2,5 mg naponta egyszer, subcutan injekcióban adva. Az a beteg alkalmas a 2,5 mg fondaparinuxszal végzett kezelésre, akinek legalább 5 cm hosszú, és ultrahangvizsgálattal vagy más, objektív módszerrel kimutatott alsó végtagi akut, szimptomás, izolált, spontán felületes vénás thrombosisa van. A kezelést a diagnózist követően, az egyidejű mélyvénás thrombosis vagy a sapheno-femorális junkcióhoz 3 cm-nél közelebb eső felületes vénás thrombosis kizárása után a lehető leghamarabb el kell kezdeni. A kezelést a thromboemboliás szövődmények kialakulása szempontjából nagy kockázatú betegeknek legalább 30 napig, de legfeljebb 45 napig kell folytatni (lásd 4.4 és 5.1 pont). Javasolható a betegeknek, hogy saját maguknak adják be az injekciót, ha képesek és képesek erre. Az orvosnak világos utasításokat kell adnia az öninjekciózás elvégzéséhez.

- *Műtét vagy más, invazív beavatkozás előtt álló betegek*
Műtétre vagy más invazív beavatkozásra váró felszíni vénás thrombotikus betegeknél a műtétet megelőző 24 órában lehetőség szerint kerülni kell a fondaparinux adását. A fondaparinux adása a műtét után legalább 6 órával indítható újra, feltéve, hogy a haemostasis megtörtént.

Különleges betegcsoportok

VTE megelőzése műtéti beavatkozás után

Műtéti beavatkozáson átesett betegek esetén az első fondaparinux injekció beadásának idejét szigorúan be kell tartani a ≥ 75 éves betegeknél és/vagy < 50 kg testsúly esetén és/vagy vesekárosodás esetén, ha a kreatinin clearance 20-50 ml/perc között van.

Az első fondaparinux injekciót nem szabad a műtéti sebzárást követő 6 órán belül beadni. Az injekciót csak a haemostasis helyreállása után szabad alkalmazni. (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás

- *VTE megelőzése* - A fondaparinux nem alkalmazható, ha a beteg kreatinin-clearance-e < 20 ml/perc (lásd 4.3 pont). Az adagot naponta egyszer 1,5 mg-ra kell csökkenteni, ha a beteg kreatinin-clearance-e 20-50 ml/perc közötti tartományban van (lásd 4.4 és 5.2 pont). Enyhe vesekárosodásban szenvedő esetén (kreatinin-clearance > 50 ml/perc) nincs szükség dózismódosításra.
- *UA/NSTEMI és STEMI kezelése* – A fondaparinux nem alkalmazható olyan betegeknél, akikben a kreatinin-clearance érték 20 ml/perc alatti (lásd 4.3 pont). Ha a beteg kreatinin-clearance értéke 20 ml/perc felett van, dóziscsökkentés nem szükséges.
- *Felületes vénás thrombosis kezelése* - A fondaparinux nem alkalmazható, ha a beteg kreatinin-clearance-e < 20 ml/perc (lásd 4.3 pont). Az adagot naponta egyszer 1,5 mg-ra kell csökkenteni, ha a beteg kreatinin-clearance értéke 20-50 ml/perc között van (lásd 4.4 és 5.2 pont). Enyhe vesekárosodásban szenvedő betegek esetén (kreatinin-clearance > 50 ml/perc) nincs szükség dózismódosításra. Az 1,5 mg-os adag biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták (lásd 4.4. pont).

Májkárosodás

- *VTE megelőzése és UA/NSTEMI és STEMI kezelése* - Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem szükséges dózismódosítás. A fondaparinux alkalmazása fokozott óvatosságot igényel súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, mivel ezzel a betegcsoporttal nem végeztek vizsgálatokat (lásd. 4.4 és 5.2 pont).
- *Felületes vénás thrombosis kezelése* - A fondaparinux biztonságosságát és hatásosságát súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták, ezért a fondaparinux alkalmazása az ilyen betegeknél nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők - A fondaparinux nem javasolt 18 életév alatti gyermekek számára a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok hiánya miatt.

Alacsony testtömeg

- *VTE megelőzése és UA/NSTEMI és STEMI kezelése* - Az 50 kg-nál kisebb testtömegű betegeknél fokozott a vérzések kockázata. A testtömeg csökkenésével együtt a fondaparinux eliminációja is csökken. Ezeknél a betegeknél a fondaparinuxot óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).
- *Felületes vénás thrombosis kezelése* - A fondaparinux biztonságosságát és hatásosságát 50 kg-nál kisebb testtömegű betegeknél nem vizsgálták, ezért a fondaparinux alkalmazása az ilyen betegeknél nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Az alkalmazás módja

- *Subcutan alkalmazás*
A fondaparinuxot mély subcutan injekció formájában kell beadni a fekvő helyzetben lévő betegnek. A beadás helyét váltogatni kell a jobb-és bal oldali anterolateralis és a jobb és bal oldali posterolateralis hasfal között. A hatóanyagvesztés elkerülése érdekében az előretöltött fecskendőből nem kell a levegőbuborékot eltávolítani a beadás előtt. Az injekciós tűt annak teljes hosszában a hüvelyk- és mutatóujj között képzett bőrredőre merőlegesen kell beszúrni; a bőrredőt a beadás során végig tartani kell.
- *Intravénás alkalmazás (első adag csak STEMI indikáció esetén)*
Intravénás alkalmazásra a meglévő intravénás kanült kell használni, vagy közvetlenül, vagy egy kis térfogatú (25 vagy 50 ml) 0,9%-os sóoldatot tartalmazó infúziós oldatban. A gyógyszervesztés elkerülése érdekében az előretöltött fecskendő használata esetén a fecskendőből nem kell eltávolítani a légbuborékot. A teljes gyógyszer mennyiség beadása érdekében az intravénás kanült az injekció beadása után sóoldattal jól át kell öblíteni. Kis térfogatú infúzióban történő beadás esetén az infúziót 1-2 perc alatt kell beadni.

A készítmény felhasználására, kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó további információkat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

- a készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység;
- aktív, klinikailag jelentős vérzés;
- akut bakteriális endocarditis;
- a kreatinin-clearance (< 20 ml/perc) alapján súlyos vesekárosodás.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A fondaparinuxot tilos intramuscularisan alkalmazni.

Vérzések

A fondaparinux óvatosan alkalmazható olyan betegekben, akiknél a vérzés fokozott rizikója áll fenn, mint veleszületett vagy szerzett vérzési zavarok (pl. thrombocytaszám < 50 000/mm³), aktív ulceratív gastrointestinalis betegség és friss intracranialis vérzés esetén, vagy közvetlenül agy-, gerinc- vagy szemműtétet követően és az alább leírt speciális betegcsoportokban.

VTE megelőzése esetén - A vérzési kockázatot esetleg növelő készítmények nem adhatók együtt fondaparinuxszal. Ilyen készítmények a dezirudin, fibrinolytikumok, GP IIb/IIIa-receptor-antagonisták, heparin, heparinoidok vagy alacsony molekulatömegű heparinkészítmények (LMWH). Szükség esetén K-vitamin-antagonistákkal a 4.5 pontban leírtaknak megfelelően kell együtt alkalmazni. Más thrombocytáaggregáció-gátló gyógyszereket (acetilszalicilsav, dipiridamol, szulfipirazon, tiklopidin vagy klopidoogrel) és nem-szteroid gyulladásgátlókat (NSAID) óvatosan kell alkalmazni. Amennyiben az együttladás elkerülhetetlen, rendszeres ellenőrzés szükséges.

UA/NSTEMI és STEMI kezelése esetén - A fondaparinuxot óvatosan kell alkalmazni olyan betegeknek, akik egyidejűleg más, a vérzési kockázatot növelő szereket is kapnak (mint a GPIIb/IIIa-gátlók vagy a thrombolytikumok).

Felületes vénás thrombosis kezelése esetén - A fondaparinuxot óvatosan kell alkalmazni, ha a beteg egyidejűleg más, olyan gyógyszereket is kap, amelyek növelik a vérzés kockázatát.

PCI és a vezetőkatéter trombózis kockázata

STEMI-ben szenvedő, elsődleges PCI beavatkozáson áteső betegek esetében nem ajánlott a fondaparinux alkalmazása a PCI előtt és alatt. Hasonlóképpen, UA/NSTEMI-ben és STEMI-ben szenvedő, életveszélyes állapotuk miatt sürgős revascularisatiót igénylő betegek esetében sem ajánlott

a fondaparinux alkalmazása a PCI előtt és alatt. Ezeknek a betegeknek refrakter vagy rekurrens anginájuk van, amelyhez dinamikus ST-eltérés, szívelégtelenség, életveszélyes arrhythmia és haemodinamikai instabilitás társul.

UA/NSTEMI-ben és STEMI-ben szenvedő, nem elsődleges PCI beavatkozáson átesőbetegek esetében nem ajánlott a fondaparinux egyedüli antikoagulánsként történő alkalmazása a PCI alatt, a vezetőkatéter trombózisának fokozott kockázata miatt (lásd klinikai vizsgálatok, 5.1 pont). Ezért nem elsődleges PCI alatt a standard gyakorlat szerint kiegészítésként UFH-t kell adni (lásd 4.2 pont).

Felületes vénás thrombosisban szenvedő betegek

A fondaparinux-kezelés megkezdése előtt a sapheno-femoralis junkciótól 3 cm-nél távolabb levő felületes vénás thrombosisot igazolni kell, és az egyidejű mélyvénás thrombosisot kompressziós ultrahanggal vagy más objektív módszerrel ki kell zárni. Nincsenek adatok 2,5 mg fondaparinux alkalmazásával kapcsolatban a egyidejűleg mélyvénás thrombosisban is szenvedő felületes vénás thrombosisos betegek, vagy olyan betegek körében, akiknek a sapheno-femoralis junkcióhoz 3 cm-nél közelebb eső felületes vénás thrombosisuk van (lásd 4.2 és 5.1 pont).

A 2,5 mg fondaparinux biztonságosságát és hatásosságát a következő betegcsoportokban nem vizsgálták: szkleroterápiát követően vagy branül szövődményeként kialakult felületes vénás thrombosisban szenvedő betegek, olyan betegek, akinek az elmúlt 3 hónapon belül volt felületes vénás thrombosisuk, olyan betegek, akinél az elmúlt 6 hónapon belül vénás thromboemboliás betegség fordult elő, vagy akiknek aktív carcinomájuk van (lásd 4.2 és 5.1 pont).

Spinal / Epiduralis anaesthesia

Nagy ortopédsebészeti műtéten átesett betegek esetén a fondaparinux adagolása során végzett spinalis és epiduralis anesztézia vagy lumbal punctio alkalmazásakor nem zárható ki spinalis vagy epidurális hematoma, mely hosszantartó vagy maradandó paralízist okozhat. Ezen ritka események kockázata nőhet a műtétet követő epiduralis katéter vagy más, a hemosztázist befolyásoló gyógyszerkészítmények alkalmazása esetén.

Idősek

Időskorban a vérzések kockázata fokozódik. Miután a korrallal általában a veseműködés csökken, idős betegekben a fondaparinux kiválasztása csökkenhet, és így a fondaparinux expozíciója növekszik. (lásd 5.2 pont). A fondaparinux óvatossággal alkalmazható idős betegekben (lásd 4.2 pont).

Alacsony testtömeg

- *VTE megelőzése és UA/NSTEMI és STEMI kezelése* - Kevesebb mint 50 kg testtömegű betegekben a vérzések kockázata fokozódik. A testtömeg csökkenésével együtt a fondaparinux eliminációja is csökken. A fondaparinux óvatossággal alkalmazható ezekben a betegekben (lásd 4.2 pont).
- *Felületes vénás thrombosis kezelése* - Nincsenek a fondaparinux alkalmazására vonatkozó, az 50 kg-nál kisebb testtömegű betegek felületes vénás thrombosisának kezelésével kapcsolatos klinikai adatok. Ezért ilyen betegeknel a felületes vénás thrombosis kezelésére a fondaparinux nem javasolt (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodás

Ismert, hogy a fondaparinux főleg a vesén keresztül választódik ki.

- *VTE megelőzése* - Kevesebb mint 50 ml/perc kreatinin-clearance-értékű betegek esetén a vérzés és a VTE fokozott kockázata áll fenn, ezek a betegek fokozott elővigyázatossággal kezelendők (lásd 4.2, 4.3 és 5.2 pont). Korlátozott mennyiségű klinikai adat van olyan betegekről, akiknek a kreatinin-clearance-e kevesebb, mint 30 ml/perc.
- *UA/NSTEMI és STEMI kezelése* - UA/NSTEMI és STEMI kezelésével kapcsolatban korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a naponta egyszeri 2,5 mg fondaparinux alkalmazásáról olyan betegeknel, akik kreatinin-clearance értéke 20-30 ml/perc között van. Ezért az orvosnak kell eldöntenie, hogy a kezelés haszna meghaladja-e a kockázatot (lásd 4.2 pont és 4.3 pont).

- *Felületes vénás thrombosis kezelése* - A fondaparinux nem alkalmazható, ha a beteg kreatinin-clearance értéke < 20 ml/perc (lásd 4.3 pont). Az adagot naponta egyszer 1,5 mg-ra kell csökkenteni, ha a beteg kreatinin-clearance értéke 20-50 ml/perc között van (lásd 4.2 és 5.2 pont). Az 1,5 mg-os adag biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták.

Súlyos májkárosodás

- *VTE megelőzése és UA/NSTEMI és STEMI kezelése* - A fondaparinux adagjának módosítása nem szükséges, ugyanakkor alaposan mérlegelni kell az Arixtra használatát súlyosan májkárosodott betegekben, mivel az alvadási faktorok hiánya miatt megnőhet a vérzések kockázata (lásd 4.2 pont).
- *Felületes vénás thrombosis kezelése* - Nincsenek a fondaparinux alkalmazására vonatkozó, a súlyos májkárosodásban szenvedő betegek felületes vénás thrombosisának kezelésével kapcsolatos klinikai adatok. Ezért ilyen betegeknél a felületes vénás thrombosis kezelésére a fondaparinux nem javasolt (lásd 4.2 pont).

Heparin indukálta thrombocytopeniában szenvedő betegek

A fondaparinuxot óvatosan kell alkalmazni azoknál a betegeknél, akiknél már előfordult HIT. A fondaparinux hatékonyságát és biztonságosságát hivatalosan nem vizsgálták II-es típusú HIT betegek körében. A fondaparinux nem kötődik a thrombocyt faktor 4-hez, és általában nem ad keresztreakciót a II-es típusú heparin indukálta thrombocytopeniában (HIT) szenvedő betegek szérumával. Azonban ritkán előfordultak spontán bejelentések HIT-ről fondaparinuxszal kezelt betegeknél.

Latex allergia

Az előretöltött fecskendő tűvédője szárított természetes latex gumit tartalmazhat, amely a latexre érzékeny egyéneknél esetleg allergiás reakciót okozhat.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

A vérzés kockázata nő a fondaparinux és olyan készítmények együttes alkalmazása esetén, melyek növelhetik a vérzési rizikót (lásd 4.4 pont).

Oralis antikoagulánsok (warfarin), thrombocytáaggregáció-gátlók (acetilszalicilsav) nem-szteroid gyulladáscsökkentők (piroxikám) és a digoxin nem befolyásolja a fondaparinux farmakokinetikáját. Az interakciós vizsgálatokban a fondaparinux dózisa (10 mg) nagyobb volt, mint amekkora a jelenlegi indikációk szerint javasolt. A fondaparinux az egyensúlyi koncentrációt elérve sem a warfarin INR-re kiváltott hatását, sem az acetilszalicilsav vagy piroxikám kezelése alatti vérzési időt, sem a digoxin farmakokinetikáját nem befolyásolta.

Utókezelés más antikoaguláns készítménnyel

Amennyiben az utókezelést heparinnal vagy alacsony molekulatömegű heparinkészítménnyel (LMWH) indítják, általános szabály, hogy az első injekciót az utolsó fondaparinux injekció beadása után egy nappal kell alkalmazni.

Amennyiben az utókezelés K-vitamin-antagonistával szükséges, a fondaparinux-kezelést a cél INR érték eléréséig kell folytatni.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A fondaparinux terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan nincsenek megfelelő adatok. A limitált expozíció miatt az állatkísérletekből származó információ nem elegendő a terhességre, az embrio/foetalis fejlődésre, a szülésre és a posztnatális fejlődésre kifejtett hatás felméréséhez. A fondaparinux terhességben nem alkalmazható, kivéve ha az egyértelműen szükséges.

Szoptatás

A fondaparinux kiválasztódik a patkány anyatejbe, de nem ismert, hogy kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Fondaparinux kezelés alatt a szoptatás nem javasolt, bár nem valószínű, hogy a szoptatott gyermekben orálisan felszívódik.

Termékenység

Nincs adat a fondaparinux humán fertilitásra gyakorolt hatását illetően. Állatkísérletek semmilyen, a termékenységre gyakorolt hatást nem mutatnak.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem végeztek vizsgálatokat a gépjárművezetéshez, és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre vonatkozóan.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A fondaparinuxszal leggyakrabban jelentett mellékhatások a vérzéses szövődmények (különböző helyeken, beleértve az intracranialis/intracerebralis és retroperitonealis vérzések ritka eseteit) és az anaemia. A fondaparinux óvatosan alkalmazható olyan betegeknél, akiknél fokozott a vérzés kockázata (lásd 4.4 pont).

A fondaparinux biztonságosságát értékelték:

- legfeljebb 9 napig kezelt, 3595 alsóvégtagi nagy ortopédsebészeti műtéten átesett betegen (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml és Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 327, 1 hetes profilaktikus kezelésben, majd a csípőtáji törést helyreállító műtét után további 3 hetes kezelésben részesülő betegen (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml és Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 1407 hasi sebészeti műtéten átesett és legfeljebb 9 napig kezelt betegen (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml és Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 425 belgyógyászati, thromboembóliás szövődmény szempontjából fokozott kockázatú, legfeljebb 14 napig kezelt betegen (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml és Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 10 057 betegen, akik UA vagy NSTEMI ACS kezelésben részesültek (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 6036 betegen, akik STEMI ACS kezelésben részesültek (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 2517, vénás thromboembolia miatt kezelt és fondaparinux-szal átlagosan 7 napig kezelt betegen (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml és Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Ezeket a nemkívánatos hatásokat a műtéti és orvosi körülmények figyelembevételével kell értékelni. Az ACS programban megfigyelt mellékhatásprofil megfelel a VTE megelőzés során meghatározott mellékhatásoknak.

A mellékhatások felsorolása az alábbiakban található szervrendszer és gyakoriság szerinti csoportosításban történik. A gyakoriságokat a következő kategóriák szerint határozzuk meg: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100$ és $< 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000$ és $< 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000$ és $< 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$).

Szervrendszer MedDRA	gyakori ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	nem gyakori ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	ritka ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)
Fertőző betegségek és parazitafertőzések			postoperatív sebfertőzés

Szervrendszer MedDRA	gyakori (≥ 1/100, < 1/10)	nem gyakori (≥ 1/1000, < 1/100)	ritka (≥ 1/10 000, < 1/1000)
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>	anaemia, postoperatív haemorrhagia, uterovaginális vérzés*, haemoptysis, haematuria, haematoma, fogínyvérzés, purpura, epitaxis, gastrointestinalis vérzés, hemarthrosis*, szemvérzés*, bevérzés*	thrombocytopenia, thrombocythaemia, vérlemezke rendellenesség, coagulációs zavar	retroperitonealis vérzés*, hepatikus, intracranialis/intracerebralis vérzés*
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>			allergiás reakció (többek között nagyon ritkán angiooedemáról, anaphylactoid/anaphylaxiás reakcióról számoltak be)
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>			hypokalaemia, emelkedett nem fehérje eredetű nitrogénszint ^{1*} (Npn - non-protein-nitrogen)
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>		fejfájás	szorongás, confusio, szédülés, aluszékonyosság, vertigo
<i>Érbetegségek és tünetek</i>			hypotonia
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i>		dyspnoea	köhögés
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>		hányinger, hányás	hasi fájdalom, dyspepsia, gastritis, székrekedés, hasmenés
<i>Máj- és epebetegségek illetve tünetek</i>		rendellenes májműködés, emelkedett májenzimek	bilirubinaemia
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>		bőrkiütés, viszketés	
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>		oedema, perifériás oedema, fájdalom, láz, mellkasi fájdalom, sebváladékozás	reakció az injekció beadási helyén, lábfájás, fáradtság, kipirulás, syncope, hóhullám, genitális oedema

⁽¹⁾ Az Npn a nem fehérje eredetű nitrogént jelöli, úgymint karbamid, húgysav, aminosavak stb.

* A mellékhatások nagyobb dózisok, 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml és 10 mg/0,8 ml mellett jelentkeztek.

2,5 mg/0,5 ml Arixtra

A vérzés gyakran jelentett esemény volt az UA/NSTEMI-ben és STEMI-ben szenvedő betegeknél. A 3. fázisú UA/NSTEMI vizsgálatban az igazolt nagyobb vérzések előfordulása 2,1% (fondaparinux) vs. 4,1% (enoxaparin) volt a 9.napig, ill. azzal együtt, a 3. fázisú STEMI vizsgálatban pedig a módosított TIMI kritériumok alapján igazolt súlyos haemorrhagia előfordulása 1,1% (fondaparinux) vs. 1,4% (kontroll [UFH/placebo]) volt a 9. napig, ill. azzal együtt.

A 3. fázisú UA/NSTEMI vizsgálatban a leggyakrabban jelentett (a fondaparinuxszal kezelték legalább 1%-ánál jelentkező) nem-vérzéses nemkívánatos események a következők voltak: fejfájás, mellkasi fájdalom és pitvarfibrilláció.

A 3. fázisú STEMI vizsgálatban a leggyakrabban jelentett (a fondaparinuxszal kezelték legalább 1%-ánál jelentkező) nem-vérzéses nemkívánatos események a következők voltak: pitvarfibrilláció, láz, mellkasi fájdalom, fejfájás, kamrai tachycardia, hányás és hypotensio.

Feltételezett mellékhatások jelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül

4.9 Túlادagolás

A fondaparinux alkalmazása az ajánlott dózis felett a vérzés kockázatának növekedéséhez vezethet. A fondaparinuxnak nincs ismert antidotuma.

A túlادagolással kapcsolatos vérzéses komplikációk esetén a kezelés felfüggesztése és a vérzés elsődleges okának megállapítása szükséges. A megfelelő kezelés elkezdése, mint a sebészeti haemostasis, vérpótlás, friss plazmatranszfúzió, plazmaferézis megfontolandó.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antithrombotikus szerek.

ATC kód: B01AX05

Farmakodinámiás hatások

A fondaparinux szintetikus, szelektív inhibitora az aktivált X-Faktornak (Xa). A fondaparinux antitrombotikus hatása az Xa-Faktornak az antitrombin III (ATIII) által mediált szelektív gátlásán alapszik. Az ATIII-hoz történő szelektív kötődéssel a fondaparinux (mintegy 300-szorosára) fokozza az ATIII meglévő Xa-Faktort neutralizáló képességét. A Xa-Faktor neutralizációja megszakítja a véralvadási kaskádöt, és megakadályozza a trombinképződést és a thrombusképződést. Fondaparinux nem inaktiválja a trombint (aktivált II Faktor), és nincs hatással a thrombocytákra.

2,5 mg-os dózisban a fondaparinux nem befolyásolja a rutin koagulációs tesztekét, mint az aktivált parciális thromboplastin időt (aPTT), az aktivált alvadási időt (ACT) vagy a protrombinidőt (PT)/ Nemzetközi Normalizált Arány (INR - International Normalised Ratio) tesztet a plazmában, sem a vérzési időt vagy a fibrinolitikus aktivitást. Ugyanakkor ritkán előfordultak spontán bejelentések az aPTT megnyúlásáról.

A fondaparinux általában nem lép keresztreakcióba a heparin indukálta thrombocytopeniás (HIT) betegek szérumával. Ugyanakkor spontán jelentések érkeztek fondaparinuxszal kezelt betegeknél fellépett HIT ritka eseteiről.

Vénás thromboemboliás esemény (VTE) megelőzése a 9 napon át kezelt, alsó végtagon végzett nagy ortopédsebészeti műtéten átesett betegeknél

A fondaparinuxszal végzett klinikai vizsgálatokat a fondaparinux hatékonyságának kimutatására tervezték a vénás thromboemboliás események (VTE) prevenciójában, pl. proximális és distalis mélyvénás thrombosis (deep vein thrombosis, DVT) és pulmonalis embolia (PE), alsó végtagi nagy ortopédsebészeti műtetre kerülő betegeknél, mint csípőtáji törés-, nagy térdműtét-, vagy csípőprotézis műtét. Több mint 8000 beteget (csípőtáji törés – 1711, csípőprotézis – 5829, nagy térdműtét – 1367) vizsgáltak a kontrollált II. és III. fázisú klinikai vizsgálatokban. A naponta 1-szer a műtétet követően 6-8 óra elteltével alkalmazott 2,5 mg fondaparinuxot hasonlították össze 40 mg enoxaparin kezeléssel naponta 1-szer 12 órával a műtétet megelőzően alkalmazva, vagy naponta 2-szer 30 mg enoxaparinnal, a műtét befejezését követően 12-24 órával kezdve a kezelést.

Ezeknek a klinikai vizsgálatoknak az összesített értékelése alapján a posztoperatív 11. napig a kiértékelés szerint a fondaparinux az ajánlott dózisban alkalmazva a műtét típusától függetlenül, szignifikáns mértékben csökkentette a VTE rátát (54% [95%-os CI, 44%; 63%]) az enoxaparinnal szemben. A vizsgálati végpontok többségét előretervezett venográfiával állapították meg, ezek többsége distalis DVT volt, de a proximális DVT-ok incidenciája is szignifikánsan csökkent. A szimptomás VTE (a PE-t is tartalmazza) incidenciájában nem volt szignifikáns különbség a két kezelési csoport között.

Azokban a klinikai vizsgálatokban, ahol a műtét előtt 12 órával naponta 1-szer adott, és 40 mg enoxaparint hasonlították össze az ajánlott dózisú fondaparinux-kezeléssel, a fondaparinuxszal kezelt betegek 2,8%-ban, az enoxaparinnal kezelt betegek 2,6%--ban észleltek súlyos vérzéses szövődményt.

Vénás thromboemboliás esemény (VTE) megelőzése a kezdeti 1 hetes profilaxis után, legfeljebb 24 napon át kezelt, csípőtörés miatti műtéten átesett betegeknél

Egy randomizált, kettős vak klinikai vizsgálatban csípőtöréses ortopédsebészeti műtét után, 737 beteg részesült 7 +/- 1 napig, naponta 1-szer alkalmazott 2,5 mg fondaparinux kezelésben. E periódus végén 656 beteget randomizáltak a további 21 +/- 2 napig tartó, naponta 1-szer alkalmazott 2,5 mg fondaparinux kezelés vagy placebo csoportba. A placeboval összehasonlítva, a fondaparinux szignifikáns csökkenést eredményezett a VTE összarányában [fondaparinux csoport: 3 beteg (1,4%) vs. placebo csoport: 77 beteg (35%)]. A regisztrált VTE események többsége (70/80) venográfiával igazolt aszimptomás DVT volt. A placebo csoportban jelentett két halálos PE-át is figyelembe véve, a fondaparinux szignifikáns csökkenést eredményezett a szimptomás VTE arányában is (DVT, és/vagy PE) [fondaparinux csoport: 1 beteg (0,3%) vs. placebo csoport: 9 (2,7%) beteg]. A 2,5 mg fondaparinux csoportban 8 betegnél (2,4%), a placebo csoportban 2 betegnél (0,6%) figyeltek meg minden esetben a műtét helyén jelentkező, és nem halálos súlyos vérzést.

Vénás thromboemboliás események (VTE) megelőzése hasi sebészeti műtéten átesett, a thromboemboliás szövődmények szempontjából nagy kockázatúnak ítélt betegek, úgy mint hasi tumorműtéten átesett betegek esetén

Egy kettős vak klinikai vizsgálatban 2927 beteg randomizáció alapján kapott 2,5 mg fondaparinuxot naponta egyszer, vagy 5000 NE dalteparint naponta egyszer – 2500 NE-et műtét előtt és első injekcióként 2500 NE-et műtét után – 7 +/- 2 napig. A sebészeti beavatkozások főként vastagbél/rectalis, gyomor-, májműtétek, cholecystectomy vagy egyéb epeúti műtétek voltak. A betegek hatvankilenc százaléka rák miatt került műtétre. Urológiai (de nem vesét érintő) vagy nőgyógyászati műtéten, laparoscópiás beavatkozáson vagy érsebészeti műtéten átesett betegeket nem vontak be a vizsgálatba.

Ebben a vizsgálatban a teljes VTE (total VTE) előfordulása a fondaparinux csoportban 4,6% (47/1027), míg a dalteparin csoportban 6,1% (62/1021) volt: esélyhányados (odds ratio) csökkenés [95%-os CI] = -28,5% [-49,7%, 9,5%]. A teljes VTE aránya a két kezelési csoportban főleg az aszimptomás distalis DVT csökkenése miatt különbözött, azonban ez a különbség statisztikailag nem volt szignifikáns. A szimptomás DVT előfordulása hasonló volt a kezelt csoportokban: 6 beteg (0,4%) a fondaparinux csoportban vs 5 beteg (0,3%) a dalteparin csoportban. A tumorműtéten átesett betegek

nagy alcsoportjában (a teljes betegpopuláció 69%-a) a VTE aránya a fondaparinux csoportban 4,7% volt, ellentétben a dalteparin csoport 7,7%-ával.

Súlyosabb vérzést a fondaparinux csoport betegeinek 3,4%-ánál, és a dalteparin csoport betegeinek 2,4%-ánál észleltek.

Vénás thromboemboliás események (VTE) megelőzése orvosi kezelés alatt álló, akut betegség következtében csökkent mozgásképességű és így thromboemboliás szövődmények szempontjából nagy kockázatú betegek esetén

Egy kettős vak, randomizált klinikai vizsgálatban 839 beteg 6-14 napon keresztül részesült naponta 1-szer 2,5 mg fondaparinux vagy placebo kezelésben. A vizsgálatban olyanakut betegségben szenvedő, orvosi kezelés alatt álló, 60 év fölötti betegek vettek részt, akik a NYHA szerinti III/IV-es súlyossági fokú pangásos szívelégtelenség és/vagy akut légzési elégtelenség és/vagy akut fertőzőes vagy gyulladásos betegség miatt kerültek kórházba és akiket betegségük legalább 4 napon keresztül ágyhoz kötött. A fondaparinux szignifikánsan csökkentette a VTE teljes előfordulási gyakoriságát a placebóval összehasonlítva [18 beteg (5,6%) vs 34 beteg (10,5%)]. A legnagyobb arányban előforduló esemény az aszimptomatikus, distalis DVT volt. A fondaparinux az igazolt, halálos PE előfordulási gyakoriságát [0 beteg (0,0%) vs 5 beteg (1,2%)]. is szignifikánsan csökkentette Súlyos vérzéses szövődményt mindegyik csoportban 1 betegnél (0,2%) tapasztaltak.

Instabil angina vagy ST elevációval nem járó myocardialis infarctus (UA/NSTEMI) kezelése

Az OASIS 5 egy kettős vak, randomizált, non-inferiority vizsgálat volt, amelyben naponta egyszer 2,5 mg fondaparinuxot alkalmaztak subcutan, vs. naponta kétszer 1 mg/kg enoxaparin subcutan, kb. 20 000, UA/NSTEMI-ben szenvedő betegnél. Minden beteg az UA/NSTEMI-ben használt standard gyógyszeres kezelést kapta, a betegek 34%-ánál végeztek PCI-t és 9%-uknál CABG-t. A kezelés átlagos időtartama 5,5 nap volt a fondaparinux- és 5,2 nap az enoxaparin-csoportban. Ha PCI-t végeztek, a betegek vagy fondaparinuxot kaptak intravénásan (fondaparinux csoport), vagy kiegészítő kezelésként a testsúlynak megfelelő adagban intravénásan UFH-t (enoxaparin-csoport) – az utolsó subcutan dózis időpontjától, valamint a GP IIb/IIIa inhibitor tervezett használatától függően. A betegek átlagéletkora 67 év volt, és kb. 60%-uk volt 65 éves vagy idősebb. A betegek kb. 40%-a, ill. 17%-a szenvedett enyhe (kreatinin-clearance ≥ 50 - < 80 ml/perc), illetve közepesen súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance ≥ 30 - < 50 ml/perc).

A döntésre alkalmas elsődleges kompozit végpont a randomizációt követő 9 napon belüli halálozás, myocardialis infarctus (MI) és refrakter ischaemia (RI) volt. A fondaparinux csoport betegeinek 5,8%-ánál fordult elő esemény a 9. napig, összehasonlítva az enoxaparinnal kezelt betegnél észlelt 5,7%-kal (kockázati arány 1,01, 95% CI, 0,90, 1,13, egy oldalú non-inferiority p-érték = 0,003).

A fondaparinux a 30. napra szignifikánsan csökkentette a bármely okból eredő halálozást: az enoxaparin melletti 3,5%-ról 2,9%-ra fondaparinux esetén (kockázati arány 0,83, 95% CI, 0,71;0,97, p = 0,02). Az MI és RI gyakoriságában nem volt statisztikai különbség a fondaparinux és az enoxaparin csoport között.

A 9. napon a súlyos vérzések előfordulása 2,1% volt fondaparinux mellett, és 4,1% enoxaparin mellett (kockázati arány 0,52, 95% CI, 0,44; 0,61, p < 0,001).

A hatékonysági mutatók, valamint a súlyos vérzéssel kapcsolatos eredmények az előre meghatározott alcsoportokban, így az időseknél, a vesekárosodásban szenvedő betegeknél, illetve az együttdott thrombocytáaggregáció-gátlók (mint acetilszalicilsav, tienopiridinek vagy GP IIb/IIIa inhibitorok) típusa szerinti alcsoportokban hasonlóan bizonyultak.

A fondaparinuxszal, illetve enoxaparinnal kezelt azon betegek alcsoportjában, akiknél PCI-t végeztek, a betegek 8,8%-ánál, ill. 8,2%-ánál fordult elő halálozás/MI/RI a randomizáció után 9 napon belül (kockázati arány 1,08, 95% CI, 0,92; 1,27). Ebben az alcsoportban a súlyos vérzések gyakorisága a fondaparinux csoportban, ill. az enoxaparin csoportban a 9. napon 2,2%, ill. 5,0% volt (kockázati arány 0,43, 95% CI, 0,33; 0,57). A PCI-n áteső betegeknél a vezetőkatéter trombózis eseteinek validált incidenciája fondaparinux mellett 1,0%, míg enoxaparinnal kezeltéknél 0,3% volt.

Instabil angina vagy ST elevációval nem járó myocardialis infarctus (NSTEMI) kezelése olyan betegeknek, akik az elvégzett PCI során kiegészítő UFH-t kaptak

Egy vizsgálatban, amelyben 3235, magas kockázatú UA/NSTEMI betegnél angiográfiát terveztek, és nyílt elrendezésben fondaparinux-kezelést alkalmaztak (OASIS 8/FUTURA), az a 2026 beteg, akinél PCI volt javallt, random módon, kiegészítő kezelésként kapta a UFH két, kettős vak adagolási rezsimének valamelyikét. A vizsgálatba bevont összes beteg naponta egyszer 2,5 mg fondaparinuxot kapott szubkután 8 napig vagy a kórházból való hazabocsátásig. A randomizált betegek vagy „alacsony dózisu” UFH-t (50 E/kg, a GPIIb/IIIa tervezett alkalmazásától függetlenül; nem ACT-vezérelt) vagy „standard dózisu” UFH-t (GPIIb/IIIa nélkül: 85 E/kg, ACT-vezérelt; GPIIb/IIIa tervezett alkalmazása: 60 E/kg, ACT-vezérelt) kaptak közvetlenül a PCI megkezdése előtt.

A kiindulási jellemzők és a fondaparinux-kezelés időtartama hasonló volt mindkét UFH-csoportban. A „stanard dózisu” UFH vagy az „alacsony dózisu” UFH terápiás rezsimbe sorolt betegeknek az UFH átlagos dózisa 85 E/kg, ill. 50 E/kg volt.

Az elsődleges végpont egy, a PCI körüli időszakban (definíció szerint a randomizálástól a PCI után legfeljebb 48 óráig tartó idő) észlelt, validált súlyos vagy kisebb vérzések, valamint az éren végzett beavatkozás helyén fellépő jelentős szövődmények összetett végpontja volt.

Végpont	Előfordulás		Esélyhányados ¹ (95%-os CI)	p-érték
	Alacsony dózisu UFH N = 1024	Standard dózisu UFH N = 1002		
Elsődleges PCI körüli súlyos vagy kisebb vérzések, vagy jelentős szövődmény az éren végzett beavatkozás helyén	4,7%	5,8%	0,80 (0,54; 1,19)	0,267
Másodlagos				
PCI körüli súlyos vérzések	1,4%	1,2%	1,14 (0,53; 2,49)	0,734
PCI körüli kisebb vérzések	0,7%	1,7%	0,40 (0,16; 0,97)	0,042
Jelentős szövődmény az éren végzett beavatkozás helyén	3,2%	4,3%	0,74 (0,47; 1,18)	0,207
PCI körüli súlyos vérzések vagy halál, MI vagy TVR a 30. napon	5,8%	3,9%	1,51 (1,0; 2,28)	0,051
Halál, MI vagy TVR a 30 napon	4,5%	2,9%	1,58 (0,98; 2,53)	0,059

1: Esélyhányados: alacsony dózis/standard dózis

Megjegyzés: MI - myocardialis infarctus. TVR - target vessel revascularisation

A vezetőkatéter thrombus igazolt előfordulási gyakorisága 0,1% (/1002) volt a „standard dózisu” UFH és 0,5% (5/1024) az „alacsony dózisu” UFH-csoportba randomizált betegeknek a PCI alatt. Négy, nem randomizált betegnél (0,3%) alakult ki thrombus a diagnosztikus katéterben a coronarográfia során. Tizenkét beválogatott betegnél (0,37%) alakult ki thrombus az artériás hüvelyben, közülük 7-nél angiográfia és 5-nél PCI során.

ST elevációval járó myocardialis infarctus (STEMI) kezelése

Az OASIS 6 egy kettős vak, randomizált vizsgálat volt, amelyben a naponta adott 2,5 mg fondaparinux biztonságosságát és hatékonyságát értékelték a szokásos kezeléssel (placebo (47%) vagy UFH-val (53%) szemben, mintegy 12 000 STEMI-ben szenvedő betegen. Minden beteg a STEMI-ben használt hagyományos gyógyszeres kezelést kapta, beleértve az elsődleges PCI-t (31%), a thrombolytikumokat (45%), illetve nem kapott reperfüziós kezelést (24%). A thrombolytikumot kapó betegek 84%-át nem fibrinspecifikus szerrel kezelték (elsődlegesen sztreptokinázzal). A kezelés átlagos időtartama 6,2 nap volt a fondaparinux csoportban. A betegek átlagéletkora 61 év volt, és kb. 40%-uk volt legalább 65 éves. A betegek kb. 40%-a, ill. 14%-a szenvedett enyhe (kreatinin-clearance ≥ 50 - < 80 ml/perc), illetve közepesen súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance ≥ 30 - < 50 ml/perc).

Elsődleges kompozit végpontként a randomizációt követő 30 napon belüli halálozást és rekurrens MI-t (re-MI) határozták meg. A fondraparinux szignifikánsan csökkentette a halálozás/re-MI gyakoriságát a 30. napon: a kontrollcsoport 11,1%-áról 9,7%-ra (kockázati arány 0,86, 95% CI; 0,77; 0,96, $p = 0,008$). Abban az előre meghatározott rétegben, amelyben a fondraparinux összehasonlítása placebóval történt (vagyis a betegek nem fibrinspecifikus litikumokat kaptak [77,3%], nem részesültek reperfúzióban (22%), fibrinspecifikus litikumokat kaptak (0,3%), elsődleges PCI-ben részesültek (0,4%)), a halálozás/re-MI gyakorisága a 30. napon szignifikánsan csökkent: a placebocsoport 14,0%-áról 11,3%-ra (kockázati arány 0,80, 95% CI, 0,69; 0,93, $p = 0,003$). Abban az előre meghatározott rétegben, amelyben a fondraparinux összehasonlítása UFH-val történt (elsődleges PCI-vel kezelt betegek (58,5%), fibrinspecifikus litikum (13%), nem fibrinspecifikus litikum alkalmazása (2,6%), nem volt reperfúzió (25,9%)), a fondraparinux és az UFH a halálozás/re-MI gyakoriságára gyakorolt hatása a 30. napon statisztikailag nem különbözött: sorrendben 8,3%, ill. 8,7% volt (kockázati arány 0,94, 95% CI, 0,79; 1,11, $p = 0,460$). Mindazonáltal, ebben a rétegben az az alcsoport, amelynél thrombolysist javasoltak vagy nem történt reperfúzió (vagyis elsődleges PCI-re nem kerülő betegek), a halálozás/re-MI gyakorisága a 30. napon jelentősen csökkent, az UFH csoport 14,3%-áról 11,5%-ra a fondraparinuxszal kezeltéknél (kockázati arány 0,79, 95% CI, 0,64; 0,98, $p = 0,03$).

Az összes okra visszavezethető mortalitás előfordulása is jelentősen csökkent a 30. napon: a kontrollcsoport 8,9-áról a fondraparinux csoportban 7,8%-ra (kockázati arány 0,87, 95% CI, 0,77; 0,98, $p = 0,02$). A mortalitásban a különbség statisztikailag szignifikáns volt az 1. rétegben (placebo összehasonlító csoport), míg a 2. stratumban (UFH összehasonlító csoport) nem. A fondraparinux-kezelés kedvező hatása a mortalitásra megmaradt a követési periódus végéig, a 180. napig.

Azoknál a betegeknél, akiknél revascularizációt végeztek thrombolytikummal, a fondraparinux szignifikánsan csökkentette a halálozás/re-MI gyakoriságát a 30. napon: a kontrollcsoport 13,6%-áról 10,9%-ra (kockázati arány 0,79, 95% CI, 0,68; 0,93, $p = 0,003$). Azoknál a betegeknél, akik kezdetben nem részesültek reperfúzióban, a fondraparinux szignifikánsan csökkentette a halálozás/re-MI gyakoriságát a 30. napon: a kontrollcsoport 15%-áról 12,1%-ra (kockázati arány 0,79, 95% CI, 0,65; 0,97, $p = 0,023$). Azon betegek esetében, akiket elsődleges PCI-vel kezelték, a halálozás/re-MI gyakoriságában a 30. napon nem volt szignifikáns különbség a két csoport között [6,0% a fondraparinux csoportban vs. 4,8% a kontroll csoportban; kockázati arány 1,26, 95% CI, 0,96; 1,66].

A 9. napig a fondraparinuxszal kezelt betegek 1,1%-ánál és a kontroll betegek 1,4%-ánál jelentkezett súlyos vérzés. Thrombolytikum adása esetében a fondraparinuxszal kezelt betegek 1,3%-ánál és a kontroll betegek 2,2%-ánál jelentkezett súlyos vérzés. Azoknál a betegeknél, akik kezdetben nem részesültek reperfúzióban, a súlyos vérzések előfordulása 1,2% volt a fondraparinux csoportban, míg 1,5% a kontrollcsoportban. Azon betegek esetében, akiket elsődleges PCI-vel kezelték, a súlyos vérzések előfordulása 1,0% volt a fondraparinux csoportban, és 0,4% a kontrollcsoportban.

Elsődleges PCI-n áteső betegeknél a vezetőkatéter thrombus igazolt előfordulási gyakorisága a fondraparinuxszal kezeltéknél 1,2%, míg a kontroll csoportnál 0% volt.

A hatékonysági mutatók, valamint a súlyos vérzéssel kapcsolatos eredmények az előre meghatározott alcsoportokban, így az időseknél, a vesekárosodásban szenvedő betegeknél, illetve az együttadott thrombocytá-aggregációgátlók (acetilszalicilsav, tienopiridinek) típusa szerinti alcsoportokban hasonlóan bizonyultak.

Olyan akut, szimptomás, spontán felületes vénás thrombosisban szenvedő betegek kezelése, akiknek nincs egyidejűleg mélyvénás thrombosisuk (DVT)

Egy randomizált kettős vak klinikai vizsgálatban (CALISTO) 3002 beteg vett részt, akiknek legalább 5 cm hosszú, kompressziós ultrahangvizsgálattal igazolt alsó végtagi akut, szimptomás, izolált, spontán felületes vénás thrombosisa volt. Egyidejűleg DVT-ben is szenvedő, vagy a sapheno-femorális junkcióhoz 3 cm-nél közelebb eső felületes vénás thrombosisos betegeket nem vontak be a vizsgálatba. A súlyos májkárosodás, súlyos vesekárosodás, (kreatinin-clearance

< 30 ml/perc), az alacsony testtömeg (< 50 kg), az aktív carcinoma, a szimptomás PE vagy a közelmúltban lezajlott DVT/PE (< 6 hónap) vagy felületes vénás thrombosis (<90 nap), a szkleroterápiát követően vagy intravénás branül szövődményeként kialakult felületes vénás thrombosis, vagy a vérzés fokozott kockázata kizáró ok volt.

A betegek véletlen besorolást követően kaptak 2,5 mg fondaparinuxot vagy placebót naponta egyszer 45 napig, a gumiharisnya, fájdalomcsillapítók és/vagy lokális nem szteroid gyulladáscsökkentő kezelés mellé. A betegeket 77 napig követték. A vizsgálati populáció 64%-a nő, átlagéletkoruk 58 év volt, 4,4%-uknál a kreatinin-clearance <50 ml/perc volt.

Az elsődleges hatásossági végpont - szimptomás PE, szimptomás DVT, szimptomás felületes vénás thrombosis expanziója, szimptomás felületes vénás trombozisz kiújulása vagy halál összesített előfordulása a 47. napig - szignifikánsan csökkent, a placebocsoportban mért 5,9%-ról 0,9%-ra a 2,5 mg fondaparinuxot kapó csoportban (relatív kockázatsökkenés: 85,2%; 95%-os CI, 73,7% - 91,7% [p < 0,001]). Az elsődleges összetett végpont egyes thromboemboliás komponenseinek incidenciája szintén szignifikánsan csökkent a fondaparinux-csoportban a következők szerint: szimptomás PE [0 (0%) vs 5 (0,3%) (p = 0,031)], szimptomás DVT [3 (0,2%) vs 18 (1,2%); relatív kockázatsökkenés 83,4% (p < 0,001)], szimptomás felületes vénás thrombosis expanziója [4 (0,3%) vs 51 (3,4%); relatív kockázatsökkenés 92,2% (p < 0,001)], szimptomás felületes vénás thrombosis kiújulása [5 (0,3%) vs 24 (1,6%); relatív kockázatsökkenés 79,2% (p < 0,001)].

A halálozási arány alacsony volt, és hasonló volt a két csoportban: 2 haláleset (0,1%) volt a fondaparinux-, míg 1 haláleset (0,1%) volt a placebocsoportban.

A hatásosság a 77. napig fennmaradt, és konzisztensen fennállt valamennyi előre meghatározott alcsoportban, beleértve a visszeres betegeket és a térd alatt kialakult felületes vénás thrombosisos betegeket is.

A kezelés alatt súlyos vérzés 1 betegnél (0,1%) fordult elő a fondaparinux-csoportban és 1 betegnél (0,1%) a placebocsoportban. Klinikailag releváns, nem súlyos vérzés 5 fondaparinuxszal kezelt betegnél (0,3%) és 8 placebót kapó betegnél (0,5%) fordult elő.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Subcutan alkalmazás után fondaparinux teljesen és gyorsan felszívódik (abszolút biohasznosulás 100%). A fondaparinux 2,5 mg subcutan injekció egyszeri beadása után egészséges fiatal önkéntesekben a plazma csúcskoncentráció (átlagos C_{max} = 0,34 mg/l) 2 óra múlva alakul ki. Az átlagos C_{max} érték felét a plazmakoncentráció a beadást követően 25 perc múlva érte el.

Idős, egészséges egyéneknél, 2-8 mg subcutan dózisban adva a fondaparinux lineáris farmakokinetikát mutat. Napi egyszeri subcutan alkalmazást követően 3-4 nap múlva alakulnak ki az egyensúlyi plazmakoncentrációk, miközben a C_{max} és AUC 1,3-szorosára emelkedik.

A becsült átlagos (CV%) egyensúlyi farmakokinetikai paraméterek 2,5 mg fondaparinux napi 1-szeri alkalmazása során csípőprotézis műtéten átesett betegnél: C_{max} (mg/l) – 0,39 (31%), T_{max} (óra) – 2,8 (18%) és C_{min} (mg/l) – 0,14 (56%). Csípőtáji töréses betegeknél előrehaladott életkorukból kifolyólag, a fondaparinux egyensúlyi plazmakoncentrációi a következők: C_{max} (mg/l) – 0,50 (32%) és C_{min} (mg/l) – 0,19 (58%).

Eloszlás

A fondaparinux megoszlási térfogata kicsi (7-11 liter). *In vitro*, a fondaparinux nagymértékben és specifikusan, a plazma koncentráció szintjétől függő mértékben kötődik az antithrombin fehérjéhez (0,5-2 mg/l koncentráció esetén 98,6% - 97%-ban). A fondaparinux nem kötődik szignifikáns mértékben más plazmafehérjékhez, ideértve a 4-es trombocytafaktort (PF4) is.

Mivel a fondaparinux nem kötődik szignifikáns mértékben az ATIII kívül más plazmafehérjékhez, nem várható a fehérjekötés leszorításából adódó más gyógyszerkészítménnyel történő interakció.

Biotranszformáció

Bár nincs teljes körűen kivizsgálva, jelenleg nincs bizonyíték a fondaparinux metabolizmusára, és főként nincs bizonyíték az aktív metabolitok képződésére.

In vitro, a fondaparinux nem gátolja a CYP450 enzimeket (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 vagy CYP3A4). *In vivo*, ezért nem várható a fondaparinux interakciója más gyógyszerkészítményekkel a CYP-mediálta metabolizmus gátlásán keresztül.

Elimináció

Az eliminációs felezési idő ($t_{1/2}$) megközelítőleg 17 óra fiatal egészséges önkéntesekben és megközelítőleg 21 óra egészséges idős egyéneknél. A vese 64-77%-ban változatlan formában választja ki a fondaparinuxot.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők - ebben a populációban nem vizsgálták a fondaparinuxot a VTE megelőzésével vagy a felületes vénás thrombosis, illetve akut coronaria szindróma (ACS) kezelésével kapcsolatban.

Idősek - A vesefunkció csökkenhet az életkorral, így időskorban csökkenhet a fondaparinux kiválasztása. 75 évesnél idősebb, ortopédsebészeti beavatkozásban részesülő betegekben a becsült plazma clearance 1,2-1,4-szer kevesebb, mint a < 65 éves betegekben.

Vesekárosodás - Enyhe vesekárosodás esetén (kreatinin-clearance 50 és 80 ml/perc között) a plazma-clearance 1,2-1,4-szer kevesebb a nem károsodott vesefunkciójú betegekhez hasonlóan (kreatinin-clearance > 80 ml/perc), és átlagban 2-szer alacsonyabb közepes vesekárosodás esetén (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc). Súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) a plazma-clearance megközelítőleg 5-ször alacsonyabb, mint nem károsodott veseműködés esetén. A terminális felezési idő értéke 29 óra volt közepes és 72 óra súlyos vesekárosodás esetén.

Nemek - Nemek tekintetében nem volt különbség a testtömeghez illesztett adagolás alkalmazása esetén.

Rasszok - Az emberi rasszok közötti farmakokinetikai különbséget prospektív módon nem vizsgálták. Ugyanakkor az ázsiai (japán) egészséges önkéntesekben nem tapasztaltak eltérést a farmakokinetikai paraméterekben az egészséges kaukázusi egyénekhez viszonyítva. Hasonlóan, nem volt különbség a plazma clearance tekintetében az ortopédiai műtéten átesett fekete bőrű és kaukázusi betegek között.

Testtömeg - A testtömeggel emelkedik a fondaparinux plazma clearance-e (9%-os növekedés 10 kg-onként).

Májkárosodás - Egyetlen fondaparinux adag subcutan beadását követően, közepesen súlyos májkárosodásban szenvedőknél (Child-Pugh B stádium) az összes (kötött és nem kötött) fondaparinux C_{max} -értéke 22%-kal és AUC-értéke 39%-kal csökkent, összehasonlítva a normális májfunkciójú egyénekkel. Az alacsonyabb fondaparinux plazmakoncentrációkat az ATIII-hoz való csökkent kötődéssel hozták összefüggésbe, ami májkárosodásban szenvedő betegekben az alacsonyabb ATIII plazmakoncentráció következménye, és ennek eredményeként a fondaparinux renális clearance fokozódik. Következésképpen, a nem kötött fondaparinux koncentrációja várhatóan nem változik enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedőknél, ezért farmakokinetikai alapon dózismódosításra nincs szükség.

A fondaparinux farmakokinetikáját súlyos májkárosodásban szenvedő betegekben nem vizsgálták (lásd 4.2 és 4.4 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. A reprodukciós toxicitásra vonatkozó állatkísérletek a korlátozott expozíció miatt nem kielégítőek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-klorid
Injekcióhoz való víz
Sósav
Nátrium-hidroxid

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

Ha a fondaparinux-nátriumot 0,9%-os sóoldatot tartalmazó kis térfogatú infúzióhoz adják, azt legjobb azonnal infundálni, de szobahőmérsékleten legfeljebb 24 óráig eltartható.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. Nem fagyasztható!

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

27-es, 12,7 mm hosszú tüvel és brómbutil vagy klórbutil elastomer dugattyúval ellátott I típusú (1 ml) üveghenger.

Az Arixtra-t 2, 7, 10 és 20 db előretöltött, fecskendőt tartalmazó csomagolásban forgalmazzák. A fecskendőnek két típusa van:

- kék dugattyúval és automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendő.
- kék dugattyúval és kézi biztonsági rendszerrel ellátott fecskendő.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az előretöltött fecskendőben lévő subcutan injekciót a hagyományos fecskendőhöz hasonlóan kell alkalmazni. Intravénás alkalmazásra a meglévő intravénás kanül használható, vagy közvetlenül, vagy egy kis térfogatú (25 vagy 50 ml) 0,9%-os sóoldatot tartalmazó infúziós oldat közbeiktatásával.

Az oldat esetleges elszíneződéséről, mint a parenterális oldatok esetében, mindig felhasználásuk előtt vizuális módon meg kell győződni.

A subcutan történő öninjekciózáshoz szükséges utasításokat a Betegtájékoztató tartalmazza.

Az Arixtra előretöltött fecskendők tüvédő rendszerét biztonsági rendszerrel látták el az injekciózás utáni, tű által okozott sérülések elkerülése érdekében.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart
Dublín 15,
DUBLIN
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2002. március 21.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2007. március 21.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Arixtra 5 mg/0,4 ml oldatos injekció, előretöltött fecskendőben.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

5 mg fondaparinux-nátrium 0,4 ml oldatos injekcióban, előretöltött fecskendőnként.

Ismert hatású segédanyag(ok): Adagonként kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció.

Az oldat tiszta, színtelen ill. enyhén sárgás folyadék.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Akut mélyvénás trombózisban (DVT) szenvedő felnőttek kezelése és akut tüdőembólia (PE) kezelése, kivéve hemodinamikailag instabil betegeket, illetve olyan betegeket, akik thrombolysisre, vagy pulmonáris embolectomiára szorulnak.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A fondaparinux ajánlott dózisa 7,5 mg (a beteg testtömege ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) subcutan injekcióban naponta egyszer alkalmazva. 50 kg alatti testtömegű betegek esetén az ajánlott adag 5 mg. 100 kg feletti betegeknek az ajánlott adag 10 mg.

A kezelést legalább 5 napig, illetve mindaddig folytatni kell, amíg a beteg megfelelően be nincs állítva orális antikoagulálás kezelésre (International Normalised Ratio 2 és 3 között). Az egyidejű orális antikoaguláns kezelést amint lehetséges, általában 72 órán belül, meg kell kezdeni. A klinikai vizsgálatok során a kezelés átlagos időtartama 7 nap volt, és csekély klinikai tapasztalat áll rendelkezésre 10 napon túli kezelés esetén.

Különleges betegcsoportok

Idősek - Az adag módosítása nem szükséges. 75 év feletti betegekben a fondaparinux alkalmazása fokozott óvatosságot igényel, mivel a korrallal a veseműködés csökken (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás - A fondaparinux kezelés fokozott óvatosságot igényel mérsékelt vesekárosodás esetén (lásd 4.4 pont).

Nincs tapasztalat olyan alcsoportra vonatkozóan, amelyben a betegek testtömege nagy (> 100 kg) és mérsékelt vesekárosodásban (kreatinin clearance 30-50 ml/perc) szenvednek. Ebben az alcsoportban a farmakokinetikai modellek alapján - a kezdeti napi 10 mg-os adag csökkentése 7,5 mg-ra megfontolandó (lásd 4.4 pont).

A fondaparinuxot nem szabad alkalmazni súlyos vesekárosodásban (kreatinin clearance < 30 ml/perc) szenvedő betegben (lásd 4.3 pont).

Májkárosodás - Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem szükséges dózismódosítás. A fondaparinux alkalmazása fokozott óvatosságot igényel súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, mivel ezzel a betegcsoporttal nem végeztek vizsgálatokat (lásd. 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők - A fondaparinux nem javasolt 18 életév alatti gyermekek számára a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok hiánya miatt (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

A fondaparinuxot mély subcutan injekció formájában kell beadni a fekvő helyzetben lévő betegnek. A beadás helyét változtatni kell a jobb-és bal oldali anterolateralis és a jobb és bal oldali posterolateralis hasfal között. A hatóanyagvesztés elkerülése érdekében az előretöltött fecskendőből nem kell a levegőbuborékot eltávolítani a beadás előtt. Az injekciós tűt annak teljes hosszában a hüvelyk- és mutatóujj között képzett bőrredőre merőlegesen kell beszúrni; a bőrredőt a beadás során végig tartani kell.

A készítmény felhasználására, kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó további információkat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

- a készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység;
- aktív, klinikailag jelentős vérzés;
- akut bakteriális endocarditis;
- súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance < 30 ml/perc).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A fondaparinux csak subcutan adható. Intramuscularisan nem szabad alkalmazni.

Csekély tapasztalat áll rendelkezésre fondaparinux kezeléssel kapcsolatban haemodinamikailag instabil betegek esetén, illetve nincs tapasztalat thrombolysisre, vagy pulmonáris embolectomiára vagy vena cava szűrő beültetésére szoruló betegekben.

Vérzések

A fondaparinux óvatosan alkalmazható olyan betegekben, akiknél a vérzés fokozott rizikója áll fenn, mint veleszületett vagy szerzett vérzési zavarok (pl. thrombocytaszám < 50 000/mm³), aktív ulceratív gastrointestinalis betegség és friss intracranialis vérzés esetén, vagy közvetlenül agy-, gerinc- vagy szemműtétet követően és az alább leírt speciális betegcsoportokban.

Mint más antikoagulánsok esetén, a fondaparinux alkalmazása is fokozott óvatosságot igényel olyan betegek esetén, akik frissen (< 3 nap) estek át műtéti beavatkozáson, és csak egyszeri vérzéscsillapításban részesültek.

A vérzési kockázatot esetleg növelő készítmények nem adhatók együtt fondaparinuxszal. Ilyen készítmények a dezirudin, fibrinolytikumok, GP IIb/IIIa-receptor-antagonisták, heparin, heparinoidok vagy alacsony molekulatömegű heparinkészítmények (LMWH). VTE kezelésekor a K-vitamin-antagonistákkal a 4.5 pontban leírtaknak megfelelően kell együtt alkalmazni. Más thrombocytaaggregáció-gátló gyógyszereket (acetilszalicilsav, dipiridamol, szulfinpirazon, tiklopidin vagy klopido-grel) és nem-szteroid gyulladásgátlókat (NSAID) óvatosan kell alkalmazni. Amennyiben az együttadás elkerülhetetlen, rendszeres ellenőrzés szükséges.

Spinalis / Epiduralis anaesthesia

Azoknál a betegeknél, akik a fondaparinuxot a VTE kezelésére, nem pedig annak megelőzésére kapják, sebészeti beavatkozáskor a spinalis/epiduralis anaesthesia nem alkalmazható.

Idősek

Időskorban a vérzések kockázata fokozódik. Miután a korrall általában a veseműködés csökken, idős betegekben a fondaparinux kiválasztása csökkenhet, és így a fondaparinux expozíciója növekszik (lásd 5.2 pont). A vérzéses események előfordulási gyakorisága az ajánlott adagolási séma szerint kezelt DVT-ben vagy PE-ben szenvedő 65 év alatti, 65-75 év közötti és 75 év feletti betegek esetén 3,0%, 4,5% ill. 6,5% volt. Ezek a gyakorisági értékek azoknál a DVT-ben szenvedő betegeknél, akik az ajánlott kezelési séma szerint enoxaparint kaptak 2,5%, 3,6% ill. 8,3% volt, míg PE-ben szenvedő betegekben, az ajánlott adagolási séma szerint alkalmazott UFH esetén a gyakoriság 5,5%, 6,6% ill. 7,4% volt. A fondaparinux óvatossággal alkalmazható idős betegekben (lásd 4.2 pont).

Alacsony testtömeg

Kevesebb mint 50 kg testtömegű betegekre vonatkozóan csekély tapasztalat áll rendelkezésre. A fondaparinux fokozott körültekintéssel alkalmazandó 5 mg-os napi adagban ebben a betegcsoportban (lásd 4.2 és 5.2 pontok).

Vesekárosodás

A veseműködés romlásával a vérzés kockázata fokozódik. Ismert, hogy a fondaparinux főként a veséken keresztül választódik ki. A vérzéses események előfordulási gyakorisága az ajánlott adagolási séma szerint kezelt DVT-ben vagy PE-ben szenvedő normális, enyhe, mérsékelt és súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén 3,0% (34/1132), 4,4% (32/733), 6,6% (21/318) ill. 14,5% (8/55) volt. Ezek az előfordulási gyakoriságok az ajánlott adagolási séma szerint enoxaparinnal kezelt DVT esetén 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) ill. 11,1% (2/18), míg az ajánlott adagolási séma szerint nem frakcionált heparin (UHF) kezelésben részesülő PE-ben szenvedő betegek esetén 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) ill. 10,7% (3/28) volt.

A fondaparinux ellenjavallt súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc), és fokozott óvatosságot igényel mérsékelt (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegek esetén. A kezelés időtartama nem haladhatja meg a klinikai vizsgálatok során alkalmazottat (átlagosan 7 nap) (lásd 4.2, 4.3 és 5.2 pontok).

Nincs tapasztalat olyan alcsoportokra vonatkozóan, amelyben a betegeknek a testtömege is nagy (> 100 kg) és mérsékelt vesekárosodásban (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc) is szenvednek. Fokozott óvatosságot igényel a fondaparinux alkalmazása ezeknél a betegeknél. A kezdeti 10 mg napi adag 7,5 mg-ra történő csökkentése megfontolandó a farmakokinetikai modellek alapján (lásd 4.2 pont).

Súlyos májkárosodás

A fondaparinux használata fokozott elővigyázatosságot igényel súlyosan májkárosodott betegekben, mivel az alvadási faktorok hiánya miatt megnőhet a vérzések kockázata (lásd 4.2 pont).

Heparin indukálta thrombocytopeniában szenvedő betegek

A fondaparinuxot óvatosan kell alkalmazni azoknál a betegeknél, akiknél már előfordult HIT. A fondaparinux hatékonyságát és biztonságosságát hivatalosan nem vizsgálták II-es típusú HIT betegek körében. A fondaparinux nem kötődik a thrombocyt-faktor 4-hez, és általában nem ad keresztreakciót a II-es típusú heparin indukálta thrombocytopeniában (HIT) szenvedő betegek szérumával. Azonban ritkán előfordultak spontán bejelentések HIT-ről fondaparinuxszal kezelt betegeknél.

Latex allergia

Az előretöltött fecskendő tűvédője szárított természetes latex gumit tartalmaz, amely a latexre érzékeny egyéneknél esetleg allergiás reakciót okozhat.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A vérzés kockázata nő a fondaparinux és olyan készítmények együttes alkalmazása esetén, melyek növelhetik a vérzési rizikót (lásd 4.4 pont).

Fondaparinuxszal végzett klinikai vizsgálatokban orális antikoagulánsok (warfarin) nem hatottak a fondaparinux farmakokinetikai paramétereire; 10 mg-os adaggal végzett interakciós vizsgálatokban a fondaparinux nem befolyásolta a warfarin antikoaguláns aktivitását (INR).

Thrombocytáaggregáció-gátlók (acetilszalícilsav), nem-szteroid gyulladáscsökkentők (piroxikám) és a digoxin nem befolyásolta a fondaparinux farmakokinetikáját. 10 mg-os adaggal végzett interakciós vizsgálatokban a fondaparinux nem befolyásolta az acetilszalícilsav vagy piroxikám kezelése alatti vérzési időt, sem a digoxin farmakokinetikáját egyensúlyi állapotban.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Nincs klinikai adat terhességben történt alkalmazásról. A limitált expozíció miatt az állatkísérletekből származó információ nem elegendő a terhességre, az embrio/foetális fejlődésre, a szülésre és a posztnatális fejlődésre kifejtett hatás felméréséhez. A fondaparinux terhességben nem alkalmazható, kivéve ha az egyértelműen szükséges.

Szoptatás

A fondaparinux kiválasztódik a patkány anyatejbe, de nem ismert, hogy kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Fondaparinux kezelés alatt a szoptatás nem javasolt, bár nem valószínű, hogy a szoptatott gyermekben orálisan felszívódik.

Termékenység

Nincs adat a fondaparinux humán fertilitásra gyakorolt hatását illetően. Állatkísérletek semmilyen, a termékenységre gyakorolt hatást nem mutatnak.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem végeztek vizsgálatokat a gépjárművezetéshez, és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre vonatkozóan.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A fondaparinuxszal leggyakrabban jelentett mellékhatások a vérzéssel szövődmények (különböző helyeken, beleértve az intracranialis/intracerebralis és retroperitonealis vérzések ritka eseteit). A fondaparinux óvatosan alkalmazható olyan betegeknél, akiknél fokozott a vérzés kockázata (lásd 4.4 pont).

A fondaparinux biztonságosságát értékelték:

- legfeljebb 9 napig kezelt, 3595 alsóvégtagi nagy ortopédsebészeti műtéten átesett betegen (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml és Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 327, 1 hetes profilaktikus kezelésben, majd a csípőtáji törést helyreállító műtét után további 3 hetes kezelésben részesülő betegen (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml és Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 1407 hasi sebészeti műtéten átesett és legfeljebb 9 napig kezelt betegen (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml és Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 425 belgyógyászati, thromboembóliás szövődmény szempontjából fokozott kockázatú, legfeljebb 14 napig kezelt betegen (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml és Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 10 057 betegen, akik UA vagy NSTEMI ACS kezelésben részesültek (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 6036 betegen, akik STEMI ACS kezelésben részesültek (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 2517, vénás thromboembolia miatt kezelt és fondaparinux-szal átlagosan 7 napig kezelt betegen (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml és Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Ezeket a nemkívánatos hatásokat a műtéti és orvosi körülmények figyelembevételével kell értékelni. Az ACS programban megfigyelt mellékhatásprofil megfelel a VTE megelőzés során meghatározott mellékhatásoknak.

A mellékhatások felsorolása az alábbiakban található szervrendszer és gyakoriság szerinti csoportosításban történik. A gyakoriságokat a következő kategóriák szerint határozzuk meg: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100$ és $< 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000$ és $< 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000$ és $< 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$).

Szervrendszer MedDRA	gyakori ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	nem gyakori ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	ritka ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)
<i>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</i>			postoperatív sebfertőzés
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>	anaemia, postoperatív haemorrhagia, utero- vaginális vérzés*, haemoptysis, haematuria, haematoma, fogínyvérzés, purpura, epitaxis, gastrointestinalis vérzés, hemarthrosis*, szemvérzés*, bevérzés*	thrombocytopenia, thrombocythaemia, vérlemezke rendellenesség, coagulációs zavar	retroperitonealis vérzés*, hepatikus, intracranialis/intra- cerebralis vérzés*
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>			allergiás reakció (többek között nagyon ritkán angiooedemáról, anaphylactoid/ anaphylaxiás reakcióról számoltak be)
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>			hypokalaemia, emelkedett nem fehérje eredetű nitrogénszint ^{1*} (Npn - non-protein-nitrogen)
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>		fejfájás	szorongás, confusio, szédülés, aluszékonyosság, vertigo
<i>Érbetegségek és tünetek</i>			hypotonia
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i>		dyspnoea	köhögés
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>		hányinger, hányás	hasi fájdalom, dyspepsia, gastritis, székrekedés, hasmenés
<i>Máj- és epebetegségek illetve tünetek</i>		rendellenes májműködés, emelkedett májenzimek	bilirubinaemia

Szervrendszer MedDRA	gyakori ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	nem gyakori ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	ritka ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>		bőrkiütés, viszketés	
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>		oedema, perifériás oedema, fájdalom, láz, mellkasi fájdalom, sebváladékozás	reakció az injekció beadási helyén, lábfájás, fáradtság, kipirulás, syncope, hőhullám, genitális oedema

⁽¹⁾ Az Npn a nem fehérje eredetű nitrogént jelöli, úgymint karbamid, húgysav, aminosavak stb.

* A mellékhatások nagyobb dózisok, 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml és 10 mg/0,8 ml mellett jelentkeztek.

Feltételezett mellékhatások jelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül

4.9 Túlادagolás

A fondaparinux alkalmazása az ajánlott dózis felett a vérzés kockázatának növekedéséhez vezethet. A fondaparinuxnak nincs ismert antidotuma.

A túlادagolással kapcsolatos vérzéses komplikációk esetén a kezelés felfüggesztése és a vérzés elsődleges okának megállapítása szükséges. A megfelelő kezelés elkezdése, mint a sebészeti haemostasis, vérpótlás, friss plazmatranszfúzió, plazmaferézis megfontolandó.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antithrombotikus szerek.

ATC kód: B01AX05

Farmakodinámiás hatások

A fondaparinux szintetikus, szelektív inhibitora az aktivált X-Faktornak (Xa). A fondaparinux antitrombotikus hatása az Xa-Faktornak az antitrombin III (antitrombin) által mediált szelektív gátlásán alapszik. Az antitrombinhoz történő szelektív kötődéssel a fondaparinux (mintegy 300-szorosára) fokozza az antitrombin meglévő Xa-Faktort neutralizáló képességét. A Xa-Faktor neutralizációja megszakítja a véralvadási kaszkádot, és megakadályozza a trombinképződést és a thrombusképződést. Fondaparinux nem inaktiválja a trombint (aktivált II Faktor), és nincs hatással a thrombocytákra.

Az alkalmazott terápiás adagokban a fondaparinux nem befolyásolja, klinikailag jelentős mértékben, a rutin koagulációs tesztek, mint az aktivált parciális thromboplastin időt (aPTT), az aktivált alvadási időt (ACT) vagy a protrombinidőt (PT)/Nemzetközi Normalizált Arány (INR - International Normalised Ratio) tesztet a plazmában, sem a vérzési időt vagy a fibrinolitikus aktivitást. Ugyanakkor ritkán előfordultak spontán bejelentések az aPTT megnyúlásáról. Magasabb adagok esetén az aPTT értékben enyhe változás léphet fel. 10 mg-os adaggal végzett interakciós vizsgálatokban a fondaparinux nem befolyásolta szignifikáns mértékben a warfarin antikoaguláns aktivitását (INR).

A fondaparinux általában nem lép keresztreakcióba a heparin indukálta thrombocytopeniás (HIT) betegek szérumával. Ugyanakkor spontán jelentések érkeztek fondaparinuxszal kezelt betegeknél fellépett HIT ritka eseteiről.

Klinikai vizsgálatok

A fondaparinux vénás thromboemboliás események kezelésével kapcsolatos klinikai programját olyan módon tervezték meg, hogy bizonyítsák a fondaparinux hatékonyságát a mélyvénás trombózis (DVT) és a tüdőembólia (PE) kezelésében. Több mint 4 874 beteget kezeltek kontrollált fázis II és III klinikai vizsgálatokban.

Mélyvénás trombózis kezelése

Egy randomizált, kettős vak klinikai vizsgálatban a fondaparinux 5 mg-os (testtömeg < 50 kg), 7,5 mg-os (testtömeg \geq 50 kg, \leq 100 kg) és 10 mg-os adagját (testtömeg > 100 kg) - napi egyszer, subcutan alkalmazva - enoxaparin-nátrium napi kétszeri 1 mg/kg sc. adagjával hasonlították össze, igazolt akut szimptomás mélyvénás trombózisban szenvedő betegek kezelése során. Összesen 2192 beteget kezeltek. A betegeket mindkét csoportban legalább 5 napig, de legfeljebb 26 napig kezelték (az átlagos kezelési időtartam 7 nap). Mindkét kezelési csoport kapott K-vitamin antagonistá terápia, általában az első adag beadását követő 72 órán belül. Ezt a kezelést 90 ± 7 napig folytatták, és az adagot rendszeresen módosították úgy, hogy az INR érték 2 és 3 között legyen. A hatékonyság elsődleges végpontja a 97. napig bejelentett igazolt szimptomás rekurrens nem halálos és halálos kimenetelű vénás thromboemboliás szövődmények együttes előfordulása volt. A fondaparinux kezelés azonos hatékonyságúnak bizonyult az enoxaparin kezeléssel (VTE előfordulási aránya 3,9% és 4,1% volt az egyik ill. a másik csoportban).

Súlyos vérzéses szövődményt a kezelési periódus kezdetén a fondaparinuxszal kezelt betegek 1,1%-ában, az enoxaparinnal kezeltéknek pedig 1,2%-ában tapasztaltak.

Tüdőembólia kezelése

Egy randomizált, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatot folytattak le akut szimptomás tüdőembóliában szenvedő betegeken. A diagnózist objektív vizsgálati módszerekkel (tüdőszcintigráfia, tüdőangiográfia vagy spirál CT) igazolták. Azokat a betegeket, akik thrombolysisre, embolectomiára vagy vena cava filterre szorultak, kizárták a vizsgálatból. A randomizált betegek a pre-screening szakaszban kaphattak UFH-t, azonban azok a betegek, akiket több mint 24 órán át terápiás adagban antikoagulánsal kezeltek, vagy kezeletlen magas vérnyomásuk volt, kizárták a vizsgálatból. A fondaparinux 5 mg (testtömeg < 50 kg), 7,5 mg (testtömeg \geq 50 kg, \leq 100 kg) vagy 10 mg (testtömeg > 100 kg) napi egyszeri subcutan alkalmazott adagját hasonlították össze nem fracionált heparin iv. bolusban (5000 NE), majd ezt követően folyamatos iv. infúzióban alkalmazott adagjával, mely adagot úgy határozták meg, hogy az aPTT értéke a kontrol érték 1,5-2,5-szerese között legyen. Összesen 2184 beteget kezeltek, mindkét kezelési csoportban legalább 5, maximum 22 napig (a kezelés átlagos időtartama 7 nap volt). Mindkét kezelési csoportban a vizsgálati készítmény adagolásának megkezdését követő 72 órán belül megkezdtek a K vitamin antagonistá terápia, melyet 90 ± 7 napig folytattak, miközben az adagot rendszeresen módosították, hogy az INR érték 2-3 közé essen. Az elsődleges hatékonysági végpontot a vizsgálat 97. napjáig összesen jelentett igazolt, szimptomás, rekurrens nem fatális és fatális vénás thromboemboliás eseményként határozták meg. A fondaparinux kezelés nem bizonyult kevésbé hatásosnak a nem fracionált heparin kezeléssel összehasonlítva (VTE gyakoriságok 3,8% ill. 5,0% egyaránt).

A kezelési periódus kezdetén súlyos vérzést a fondaparinuxszal kezelt betegek 1,3%-ában, míg a nem fracionált heparinnal kezelték 1,1%-ában tapasztaltak.

A fondaparinux pilot dóziskereső és farmakokinetikai vizsgálata mélyvénás trombózis gyermekeknél

Egy nyílt elrendezésű vizsgálatban 24, vénás trombózissal diagnosztizált gyermeknél ($n = 10$, 1- \leq 5 évesek, 8-20 kg közötti testtömegűek; $n = 7$, 6- \leq 12 évesek, 17-47 kg közötti testtömegűek és $n = 7$, 13- \leq 18 évesek, 47-130 kg közötti testtömegűek) a vizsgálatba való belépéskor fondaparinuxot

alkalmaztak. A betegek többsége (67%) hispán eredetű, és 58%-uk fiú volt. A fondaparinux-kezelést naponta egyszer, subcutan adott 0,1 mg/kg dózissal indították, majd úgy módosították, hogy 4 óra elteltével 0,5-1 mg/l közötti fondaparinux-nátrium csúcskoncentrációt érjenek el. Ebben a vizsgálatban a kezelés medián időtartama 3,5 nap volt. A betegek többsége (88%) 4 órával a fondaparinux első dózisának beadását követően elérte a fondaparinux célkoncentrációt. Két betegnél jelentettek vérzést a vizsgálat során. Egyiküknél a kezelés 5. napján koponyaúri vérzéshez társuló hipertensív encephalopathia alakult ki, ami a fondaparinux elhagyását eredményezte. Egy másik betegnél kisebb gastrointestinalis vérzést jelentettek a kezelés ötödik napján, ami a fondaparinux átmeneti elhagyásához vezetett. A klinikai hatásosság vonatkozásában nem lehet következtetést levonni ebből a nem kontrollós vizsgálatból.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A fondaparinux-nátrium farmakokinetikai értékeit az anti-Xa faktor aktivitás által meghatározott fondaparinux plazma koncentrációkból származtatják. Az anti-Xa teszt kalibrálásához kizárólag fondaparinux használható (a nemzetközileg alkalmazott heparin vagy LMWH standardok nem alkalmasak erre a célra). A vizsgálat végén a fondaparinux koncentrációját milligrammban (mg) kifejezve kapjuk meg.

Felszívódás

Subcutan alkalmazás után a fondaparinux teljesen és gyorsan felszívódik (abszolút biohasznosíthatóság 100%). A fondaparinux 2,5 mg subcutan injekció egyszeri beadása után egészséges fiatal önkéntesekben a plazma csúcskoncentráció (átlagos $C_{max} = 0,34$ mg/l) 2 óra múlva alakul ki. Az átlagos C_{max} érték felének megfelelő plazmakoncentráció a beadást követően 25 perc múlva alakul ki.

Idős, egészséges egyéneknél, 2-8 mg dózisban subcutan adva a fondaparinux lineáris farmakokinetikát mutat. Napi egyszeri alkalmazást követően 3-4 nap múlva alakulnak ki az egyensúlyi plazmakoncentrációk, miközben a C_{max} és AUC 1,3-szorosára emelkedik.

A becsült átlagos (CV%) egyensúlyi farmakokinetikai paraméterek 2,5 mg fondaparinux napi egyszeri alkalmazása során csípőprotézis műtéten átesett betegen: C_{max} (mg/l) – 0,39 (31%), T_{max} (óra) – 2,8 (18%) és C_{min} (mg/l) – 0,14 (56%). Csípőtáji törést szenvedett betegeknél előrehaladott életkorukból kifolyólag, a fondaparinux egyensúlyi plazmakoncentrációi a következők: C_{max} (mg/l) – 0,50 (32%) és C_{min} (mg/l) – 0,19 (58%).

Mélyvénás trombózis és tüdőembólia kezelésében a napi egyszeri adagban alkalmazott 5 mg fondaparinux (testtömeg < 50 kg), 7,5 mg (testtömeg ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) illetve 10 mg (testtömeg > 100 kg) testtömegre számított adagjai hasonló expozíciót biztosítottak valamennyi testtömeg-kategóriában. A VTE kezelésében a javasolt adagolási séma szerint, napi egyszer alkalmazott fondaparinux becsült, átlagos (CV%) egyensúlyi farmakokinetikai paraméterei a következők: C_{max} (mg/l)- 1,41 (23%), T_{max} (h) – 2,4 (8%) és C_{min} (mg/l) – 0,52 (45%). Az 5. és 95. percentilekre vonatkozó C_{max} (mg/l) és C_{min} (mg/l) értékek az alábbiak voltak: 0,97 és 1,92 ill. 0,24 és 0,95.

Eloszlás

A fondaparinux megoszlási térfogata kicsi (7-11 liter). *In vitro*, a fondaparinux nagymértékben és specifikusan, a plazma koncentráció szintjétől függő mértékben kötődik az antithrombin fehérjéhez (0,5-2 mg/l koncentráció esetén 98,6% - 97%-ban). A fondaparinux nem kötődik szignifikáns mértékben más plazmafehérjékhez, ideértve a 4-es thrombocytafaktort (PF4) is.

Mivel a fondaparinux nem kötődik szignifikáns mértékben az antithrombinon kívül más plazmafehérjékhez, nem várható a fehérjekötés lezorításából adódó más gyógyszerkészítménnyel történő interakció.

Biotranszformáció

Bár nincs teljes körűen kivizsgálva, jelenleg nincs bizonyíték a fondaparinux metabolizmusára, és főként nincs bizonyíték az aktív metabolitok képződésére.

In vitro, a fondaparinux nem gátolja a CYP450 enzimeket (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 vagy CYP3A4). *In vivo*, ezért nem várható a fondaparinux interakciója más gyógyszerkészítményekkel a CYP-mediálta metabolizmus gátlásán keresztül.

Elimináció

Az eliminációs felezési idő ($t_{1/2}$) megközelítőleg 17 óra fiatal egészséges önkéntesekben és megközelítőleg 21 óra egészséges idős egyéneknél. A vese 64-77%-ban változatlan formában választja ki a fondaparinuxot.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők - Gyermekek esetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre (lásd 5.1 pont).

Idősek - A vesefunkció csökkenhet az életkorral, így időskorban csökkenhet a fondaparinux kiválasztási kapacitása. 75 évnél idősebb ortopédiai műtéten átesett és napi egyszeri 2,5 mg fondaparinux kezelésben részesülő betegekben a becsült plazma-clearance 1,2 - 1,4-szer kevesebb, mint a 65 évnél fiatalabb betegekben. Hasonló értékeket tapasztaltak DVT-ben és PE-ben szenvedő betegekben is.

Vesekárosodás - Nem károsodott vesefunkciójú betegekhez hasonlítva (kreatinin-clearance > 80 ml/perc), akik ortopédiai műtéten estek át és naponta egyszer 2,5 mg fondaparinuxot kaptak, az enyhe vesekárosodásban szenvedő betegekben (kreatinin-clearance 50 és 80 ml/perc között) a plazma clearance 1,2-1,4-szer alacsonyabb volt, és átlagban 2-szer volt alacsonyabb közepesen súlyos vesekárosodás esetén (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc). Súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) a plazma-clearance megközelítőleg 5-ször alacsonyabb, mint nem károsodott veseműködés esetén. A terminális felezési idő értéke 29 óra volt közepes és 72 óra súlyos vesekárosodás esetén. Hasonló értékeket tapasztaltak DVT-ben és PE-ben szenvedő betegekben is.

Testtömeg - A testtömeg növekedésével emelkedik a fondaparinux plazma-clearance-e (9%-os növekedés 10 kg-onként).

Nemek - A nemek tekintetében nem volt különbség a testtömeghez illesztett adagolás alkalmazása esetén.

Rasszok - Az emberi rasszok közötti farmakokinetikai különbséget prospektív módon nem vizsgálták. Ugyanakkor az ázsiai (japán) egészséges önkéntesekben nem tapasztaltak eltérést a farmakokinetikai paraméterekben az egészséges kaukázusi egyénekhez viszonyítva. Hasonlóan, nem volt különbség a plazma clearance tekintetében az ortopédiai műtéten átesett fekete bőrű és kaukázusi betegek között.

Májkárosodás - Egyetlen fondaparinux adag subcutan beadását követően, közepesen súlyos májkárosodásban szenvedőknél (Child-Pugh B stádium) az összes (kötött és nem kötött) fondaparinux C_{max} -értéke 22%-kal és AUC-értéke 39%-kal csökkent, összehasonlítva a normális májfunkciójú egyénekkel. Az alacsonyabb fondaparinux plazmakoncentrációkat az ATIII-hoz való csökkent kötődéssel hozták összefüggésbe, ami májkárosodásban szenvedő betegekben az alacsonyabb ATIII plazmakoncentráció következménye, és ennek eredményeként a fondaparinux renális clearance fokozódik. Következésképpen, a nem kötött fondaparinux koncentrációja várhatóan nem változik enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedőknél, ezért farmakokinetikai alapon dózismódosításra nincs szükség.

A fondaparinux farmakokinetikáját súlyos májkárosodásban szenvedő betegekben nem vizsgálták (lásd 4.2 és 4.4 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, és genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. Az ismételt dózisú és reprodukciós toxicitási vizsgálatok nem jeleztek különleges veszélyt, azonban az állatkísérletek a korlátozott expozíció miatt nem nyújtottak megfelelő adatokat a biztonságos tartományok meghatározásához.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-klorid
Injekcióhoz való víz
Sósav
Nátrium-hidroxid

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. Nem fagyasztható!

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

27-es, 12,7 mm hosszú tűvel és klórbutil elastomer dugattyúval ellátott I típusú (1 ml) üveghenger.

Az Arixtra 5 mg/0,4 ml injekciót 2, 7, 10 és 20 db előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagolásban forgalmazzák. A fecskendőknek két típusa van:

- narancssárgasárga dugattyúval és automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendő.
- narancssárgasárga dugattyúval és kézi biztonsági rendszerrel ellátott fecskendő.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az előretöltött fecskendőben lévő subcutan injekciót a hagyományos fecskendőhöz hasonlóan kell alkalmazni.

Az oldat esetleges elszíneződéséről, mint a parenterális oldatok esetében, mindig felhasználásuk előtt vizuális módon meg kell győződni.

Az öninjekciózást illetően a Betegtájékoztató ad felvilágosítást.

Az Arixtra előretöltött fecskendőket tűvédő rendszerrel látták el az injekciózás utáni, tű által okozott sérülések elkerülése érdekében.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Ezt a gyógyszerkészítményt csak egyszeri alkalommal lehet felhasználni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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

9 A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2002. március 21.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2007. március 21.

10 A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml oldatos injekció, előretöltött fecskendőben.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

7,5 mg fondaparinux-nátrium 0,6 ml oldatos injekcióban, előretöltött fecskendőnként.

Ismert hatású segédanyag(ok): Adagonként kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció.

Az oldat tiszta, színtelen ill. enyhén sárgás folyadék.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Akut mélyvénás trombózisban (DVT) szenvedő felnőttek kezelése és akut tüdőembólia (PE) kezelése, kivéve hemodinamikailag instabil betegeket, illetve olyan betegeket, akik thrombolysisre, vagy pulmonáris embolectomiára szorulnak.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A fondaparinux ajánlott dózisa 7,5 mg (a beteg testtömege ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) subcutan injekcióban naponta egyszer alkalmazva. 50 kg alatti testtömegű betegek esetén az ajánlott adag 5 mg. 100 kg feletti betegeknek az ajánlott adag 10 mg.

A kezelést legalább 5 napig, illetve mindaddig folytatni kell, amíg a beteg megfelelően be nincs állítva orális antikoagulálás kezelésre (International Normalised Ratio 2 és 3 között). Az egyidejű orális antikoaguláns kezelést amint lehetséges, általában 72 órán belül, meg kell kezdeni. A klinikai vizsgálatok során a kezelés átlagos időtartama 7 nap volt, és csekély klinikai tapasztalat áll rendelkezésre 10 napon túli kezelés esetén.

Különleges betegcsoportok

Idősek - Az adag módosítása nem szükséges. 75 év feletti betegekben a fondaparinux alkalmazása fokozott óvatosságot igényel, mivel a korrallal a veseműködés csökken (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás - A fondaparinux kezelés fokozott óvatosságot igényel mérsékelt vesekárosodás esetén (lásd 4.4 pont).

Nincs tapasztalat olyan alcsoportra vonatkozóan, amelyben a betegek testtömege nagy (> 100 kg) és mérsékelt vesekárosodásban (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc) szenvednek. Ebben az alcsoportban a farmakokinetikai modellek alapján - a kezdeti napi 10 mg-os adag csökkentése 7,5 mg-ra megfontolandó (lásd 4.4 pont).

A fondaparinuxot nem szabad alkalmazni súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) szenvedő betegben (lásd 4.3 pont).

Májkárosodás - Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem szükséges dózismódosítás. A fondaparinux alkalmazása fokozott óvatosságot igényel súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, mivel ezzel a betegcsoporttal nem végeztek vizsgálatokat (lásd. 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők - A fondaparinux nem javasolt 18 életév alatti gyermekek számára a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok hiánya miatt (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

A fondaparinuxot mély subcutan injekció formájában kell beadni a fekvő helyzetben lévő betegnek. A beadás helyét változtatni kell a jobb-és bal oldali anterolateralis és a jobb és bal oldali posterolateralis hasfal között. A hatóanyagvesztés elkerülése érdekében az előretöltött fecskendőből nem kell a levegőbuborékot eltávolítani a beadás előtt. Az injekciós tűt annak teljes hosszában a hüvelyk- és mutatóujj között képzett bőrredőre merőlegesen kell beszúrni; a bőrredőt a beadás során végig tartani kell.

A készítmény felhasználására, kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó további információkat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

- a készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység;
- aktív, klinikailag jelentős vérzés;
- akut bakteriális endocarditis;
- súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance < 30 ml/perc).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A fondaparinux csak subcutan adható. Intramuscularisan nem szabad alkalmazni.

Csekély tapasztalat áll rendelkezésre fondaparinux kezeléssel kapcsolatban haemodinamikailag instabil betegek esetén, illetve nincs tapasztalat thrombolysisre, vagy pulmonáris embolectomiára vagy vena cava szűrő beültetésére szoruló betegeknél.

Vérzések

A fondaparinux óvatosan alkalmazható olyan betegeknél, akiknél a vérzés fokozott rizikója áll fenn, mint veleszületett vagy szerzett vérzési zavarok (pl. thrombocytaszám < 50 000/mm³), aktív ulceratív gastrointestinalis betegség és friss intracranialis vérzés esetén, vagy közvetlenül agy-, gerinc- vagy szemműtétet követően és az alább leírt speciális betegcsoportokban.

Mint más antikoagulánsok esetén, a fondaparinux alkalmazása is fokozott óvatosságot igényel olyan betegek esetén, akik frissen (< 3 nap) estek át műtéti beavatkozáson, és csak egyszeri vérzéscsillapításban részesültek.

A vérzési kockázatot esetleg növelő készítmények nem adhatók együtt fondaparinuxszal. Ilyen készítmények a dezirudin, fibrinolitikumok, GP IIb/IIIa-receptor-antagonisták, heparin, heparinoidok vagy alacsony molekulatömegű heparinkészítmények (LMWH). VTE kezelésekor a K-vitamin-antagonistákkal a 4.5 pontban leírtaknak megfelelően kell együtt alkalmazni. Más thrombocytaaggregáció-gátló gyógyszereket (acetilszalicilsav, dipiridamol, szulfinpirazon, tiklopidin vagy klopido-grel) és nemszteroid gyulladásgátlókat (NSAID) óvatosan kell alkalmazni. Amennyiben az együttadás elkerülhetetlen, rendszeres ellenőrzés szükséges.

Spinalis / Epiduralis anaesthesia

Azoknál a betegeknél, akik az Arixtra-t a VTE kezelésére, nem pedig annak megelőzésére kapják, sebészeti beavatkozáskor a spinalis/epiduralis anaesthesia nem alkalmazható.

Idősek

Időskorban a vérzések kockázata fokozódik. Miután a korrallal általában a veseműködés csökken, idős betegekben a fondaparinux kiválasztása csökkenhet, és így a fondaparinux expozíciója növekszik (lásd 5.2 pont). A vérzéses események előfordulási gyakorisága az ajánlott adagolási séma szerint kezelt DVT-ben vagy PE-ben szenvedő 65 év alatti, 65-75 év közötti és 75 év feletti betegek esetén 3,0%, 4,5% ill. 6,5% volt. Ezek a gyakorisági értékek azoknál a DVT-ben szenvedő betegeknél, akik az ajánlott kezelési séma szerint enoxaparint kaptak 2,5%, 3,6% ill. 8,3% volt, míg PE-ben szenvedő betegekben, az ajánlott adagolási séma szerint alkalmazott UFH esetén a gyakoriság 5,5%, 6,6% ill. 7,4% volt. A fondaparinux óvatossággal alkalmazható idős betegekben (lásd 4.2 pont).

Alacsony testtömeg

Kevesebb mint 50 kg testtömegű betegekre vonatkozóan csekély tapasztalat áll rendelkezésre. A fondaparinux fokozott körültekintéssel alkalmazandó 5 mg-os napi adagban ebben a betegcsoportban (lásd 4.2 és 5.2 pontok).

Vesekárosodás

A veseműködés romlásával a vérzés kockázata fokozódik. Ismert, hogy a fondaparinux főként a veséken keresztül választódik ki. A vérzéses események előfordulási gyakorisága az ajánlott adagolási séma szerint kezelt DVT-ben vagy PE-ben szenvedő normális, enyhe, mérsékelt és súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén 3,0% (34/1132), 4,4% (32/733), 6,6% (21/318) ill. 14,5% (8/55) volt. Ezek az előfordulási gyakoriságok az ajánlott adagolási séma szerint enoxaparinnal kezelt DVT esetén 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) ill. 11,1% (2/18), míg az ajánlott adagolási séma szerint nem frakcionált heparin (UHF) kezelésben részesülő PE-ben szenvedő betegek esetén 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) ill. 10,7% (3/28) volt.

A fondaparinux ellenjavallt súlyos vesekárosodásban (kreatinin clearance < 30 ml/perc), és fokozott óvatosságot igényel mérsékelt (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegek esetén. A kezelés időtartama nem haladhatja meg a klinikai vizsgálatok során alkalmazottat (átlagosan 7 nap) (lásd 4.2, 4.3 és 5.2 pontok).

Nincs tapasztalat olyan alcsoportokra vonatkozóan, amelyben a betegeknek a testtömege is nagy (> 100 kg) és mérsékelt vesekárosodásban (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc) is szenvednek. Fokozott óvatosságot igényel a fondaparinux alkalmazása ezeknél a betegeknél. A kezdeti 10 mg napi adag 7,5 mg-ra történő csökkentése megfontolandó a farmakokinetikai modellek alapján (lásd 4.2 pont).

Súlyos májkárosodás

A fondaparinux használata fokozott elővigyázatosságot igényel súlyosan májkárosodott betegekben, mivel az alvadási faktorok hiánya miatt megnőhet a vérzések kockázata (lásd 4.2 pont).

Heparin indukálta thrombocytopeniában szenvedő betegek:

A fondaparinuxot óvatosan kell alkalmazni azoknál a betegeknél, akiknél már előfordult HIT. A fondaparinux hatékonyságát és biztonságosságát hivatalosan nem vizsgálták II-es típusú HIT betegek körében. A fondaparinux nem kötődik a thrombocyt-faktor 4-hez, és általában nem ad keresztreakciót a II-es típusú heparin indukálta thrombocytopeniában (HIT) szenvedő betegek szérumával. Azonban ritkán előfordultak spontán bejelentések HIT-ről fondaparinuxszal kezelt betegeknél.

Latex allergia

Az előretöltött fecskendő tűvédője szárított természetes latex gumit tartalmaz, amely a latexre érzékeny egyéneknél esetleg allergiás reakciót okozhat.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A vérzés kockázata nő a fondaparinux és olyan készítmények együttes alkalmazása esetén, melyek növelhetik a vérzési rizikót (lásd 4.4 pont).

Fondaparinuxszal végzett klinikai vizsgálatokban orális antikoagulánsok (warfarin) nem hatottak a fondaparinux farmakokinetikai paramétereire; 10 mg-os adaggal végzett interakciós vizsgálatokban a fondaparinux nem befolyásolta a warfarin antikoaguláns aktivitását (INR).

Thrombocytáaggregáció-gátlók (acetilszalícilsav) nem-szteroid gyulladáscsökkentők (piroxikám) és a digoxin nem befolyásolta a fondaparinux farmakokinetikáját. 10 mg-os adaggal végzett interakciós vizsgálatokban a fondaparinux nem befolyásolta az acetilszalícilsav vagy piroxikám kezelése alatti vérzési időt, sem a digoxin farmakokinetikáját egyensúlyi állapotban.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Nincs klinikai adat terhességben történt alkalmazásról. A limitált expozíció miatt az állatkísérletekből származó információ nem elegendő a terhességre, az embrio/foetális fejlődésre, a szülésre és a posztnatális fejlődésre kifejtett hatás felméréséhez. A fondaparinux terhességben nem alkalmazható, kivéve ha az egyértelműen szükséges.

Szoptatás

A fondaparinux kiválasztódik a patkány anyatejbe, de nem ismert, hogy kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Fondaparinux kezelés alatt a szoptatás nem javasolt, bár nem valószínű, hogy a szoptatott gyermekben orálisan felszívódik.

Termékenység

Nincs adat a fondaparinux humán fertilitásra gyakorolt hatását illetően. Állatkísérletek semmilyen, a termékenységre gyakorolt hatást nem mutatnak.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem végeztek vizsgálatokat a gépjárművezetéshez, és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre vonatkozóan.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A fondaparinuxszal leggyakrabban jelentett mellékhatások a vérzéses szövődmények (különböző helyeken, beleértve az intracranialis/intracerebralis és retroperitonealis vérzések ritka eseteit). A fondaparinux óvatosan alkalmazható olyan betegeknek, akiknél fokozott a vérzés kockázata (lásd 4.4 pont).

A fondaparinux biztonságosságát értékelték:

- legfeljebb 9 napig kezelt, 3595 alsóvégtagi nagy ortopédsebészeti műtéten átesett betegen (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml és Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 327, 1 hetes profilaktikus kezelésben, majd a csípőtáji törést helyreállító műtét után további 3 hetes kezelésben részesülő betegen (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml és Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 1407 hasi sebészeti műtéten átesett és legfeljebb 9 napig kezelt betegen (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml és Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 425 belgyógyászati, thromboembóliás szövődmény szempontjából fokozott kockázatú, legfeljebb 14 napig kezelt betegen (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml és Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 10 057 betegen, akik UA vagy NSTEMI ACS kezelésben részesültek (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 6036 betegen, akik STEMI ACS kezelésben részesültek (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 2517, vénás thromboembolia miatt kezelt és fondaparinux-szal átlagosan 7 napig kezelt betegen (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml és Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Ezeket a nemkívánatos hatásokat a műtéti és orvosi körülmények figyelembevételével kell értékelni. Az ACS programban megfigyelt mellékhatásprofil megfelel a VTE megelőzés során meghatározott mellékhatásoknak.

A mellékhatások felsorolása az alábbiakban található szervrendszer és gyakoriság szerinti csoportosításban történik. A gyakoriságokat a következő kategóriák szerint határozzuk meg: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100$ és $< 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000$ és $< 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000$ és $< 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$).

Szervrendszer MedDRA	gyakori ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	nem gyakori ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	ritka ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)
<i>Fertőző betegségek és parazita fertőzések</i>			postoperatív sebfertőzés
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>	anaemia, postoperatív haemorrhagia, utero- vaginális vérzés*, haemoptysis, haematuria, haematoma, fogínyvérzés, purpura, epitaxis, gastrointestinalis vérzés, hemarthrosis*, szemvérzés*, bevérzés*	thrombocytopenia, thrombocythaemia, vérelemzke rendellenesség, coagulációs zavar	retroperitonealis vérzés*, hepatikus, intracranialis/intra- cerebralis vérzés*
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>			allergiás reakció (többek között nagyon ritkán angiooedemáról, anaphylactoid/ anaphylaxiás reakcióról számoltak be)
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>			hypokalaemia, emelkedett nem fehérje eredetű nitrogénszint ^{1*} (Npn)
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>		fejfájás	szorongás, confusio, szédülés, aluszékonyosság, vertigo
<i>Érbetegségek és tünetek</i>			hypotonia
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i>		dyspnoea	köhögés
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>		hányinger, hányás	hasi fájdalom, dyspepsia, gastritis, székrekedés, hasmenés
<i>Máj- és epebetegségek illetve tünetek</i>		rendellenes májműködés, emelkedett májenzimek	bilirubinaemia

Szervrendszer MedDRA	gyakori ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	nem gyakori ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	ritka ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>		bőrkiütés, viszketés	
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>		oedema, perifériás oedema, fájdalom, láz, mellkasi fájdalom, sebváladékozás	reakció az injekció beadási helyén, lábfájás, fáradtság, kipirulás, syncope, hőhullám, genitális oedema

⁽¹⁾ Az Npn a nem fehérje eredetű nitrogént jelöli, úgymint karbamid, húgysav, aminosavak stb.

* A mellékhatások nagyobb dózisok, 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml és 10 mg/0,8 ml mellett jelentkeztek.

Feltételezett mellékhatások jelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül

4.9 Túladagolás

A fondaparinux alkalmazása az ajánlott dózis felett a vérzés kockázatának növekedéséhez vezethet. A fondaparinuxnak nincs ismert antidotuma.

A túladagolással kapcsolatos vérzéses komplikációk esetén a kezelés felfüggesztése és a vérzés elsődleges okának megállapítása szükséges. A megfelelő kezelés elkezdése, mint a sebészeti haemostasis, vérpótlás, friss plazmatranszfúzió, plazmaferézis megfontolandó.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antithrombotikus szerek.
ATC kód: B01AX05

Farmakodinámiás hatások

A fondaparinux szintetikus, szelektív inhibitora az aktivált X-Faktornak (Xa). A fondaparinux antitrombotikus hatása az Xa-Faktornak az antitrombin III (antitrombin) által mediált szelektív gátlásán alapszik. Az antitrombinhoz történő szelektív kötődéssel a fondaparinux (mintegy 300-szorosára) fokozza az antitrombin meglévő Xa-Faktort neutralizáló képességét. A Xa-Faktor neutralizációja megszakítja a véralvadási kaskádöt, és megakadályozza a trombinképződést és a thrombusképződést. Fondaparinux nem inaktiválja a trombint (aktivált II Faktor), és nincs hatással a thrombocytákra.

Az alkalmazott terápiás adagokban a fondaparinux nem befolyásolja, klinikailag jelentős mértékben, a rutin koagulációs tesztek, mint az aktivált parciális thromboplastin időt (aPTT), az aktivált alvadási időt (ACT) vagy a protrombinidőt (PT)/International Normalised Ratio (INR) tesztet a plazmában, sem a vérzési időt vagy a fibrinolitikus aktivitást. Ugyanakkor ritkán előfordultak spontán bejelentések az aPTT megnyúlásáról. Magasabb adagok esetén az a PTT értékben enyhe változás léphet fel. 10 mg-os adaggal végzett interakciós vizsgálatokban a fondaparinux nem befolyásolta szignifikáns mértékben a warfarin antikoaguláns aktivitását (INR).

A fondaparinux általában nem lép keresztreakcióba a heparin indukálta thrombocytopeniás (HIT) betegek szérumával. Ugyanakkor spontán jelentések érkeztek fondaparinuxszal kezelt betegeknél fellépett HIT ritka eseteiről.

Klinikai vizsgálatok

A fondaparinux vénás thromboemboliás események kezelésével kapcsolatos klinikai programját olyan módon tervezték meg, hogy bizonyítsák a fondaparinux hatékonyságát a mélyvénás trombózis (DVT) és a tüdőembólia (PE) kezelésében. Több mint 4 874 beteget kezeltek kontrollált fázis II és III klinikai vizsgálatokban.

Mélyvénás trombózis kezelése

Egy randomizált, kettős vak klinikai vizsgálatban a fondaparinux 5 mg-os (testtömeg < 50 kg), 7,5 mg-os (testtömeg \geq 50 kg, \leq 100 kg) és 10 mg-os adagját (testtömeg > 100 kg) - napi egyszer, subcutan alkalmazva - enoxaparin-nátrium napi kétszeri 1 mg/kg sc. adagjával hasonlították össze, igazolt akut szimptomás mélyvénás trombózisban szenvedő betegek kezelése során. Összesen 2 192 beteget kezeltek. A betegeket mindkét csoportban legalább 5 napig, de legfeljebb 26 napig kezelték (az átlagos kezelési időtartam 7 nap). Mindkét kezelési csoport kapott K-vitamin antagonistá terápia, általában az első adag beadását követő 72 órán belül. Ezt a kezelést 90 ± 7 napig folytatták, és az adagot rendszeresen módosították úgy, hogy az INR érték 2 és 3 között legyen. A hatékonyság elsődleges végpontja a 97. napig bejelentett igazolt szimptomás rekurrens nem halálos és halálos kimenetelű vénás thromboemboliás szövődmények együttes előfordulása volt. A fondaparinux kezelés azonos hatékonyságúnak bizonyult az enoxaparin kezeléssel (VTE előfordulási aránya 3,9% és 4,1% volt az egyik ill. a másik csoportban).

Súlyos vérzéses szövődményt a kezelési periódus kezdetén a fondaparinuxszal kezelt betegek 1,1%-ában, az enoxaparinnal kezelt betegeknél pedig 1,2%-ában tapasztaltak.

Tüdőembólia kezelése

Egy randomizált, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatot folytattak le akut szimptomás tüdőembóliában szenvedő betegeken. A diagnózist objektív vizsgálati módszerekkel (tüdőszcintigráfia, tüdőangiográfia vagy spirál CT) igazolták. Azokat a betegeket, akik thrombolysisre, embolectomiára vagy vena cava filterre szorultak, kizárták a vizsgálatból. A randomizált betegek a pre-screening szakaszban kaphattak UFH-t, azonban azok a betegek, akiket több mint 24 órán át terápiás adagban antikoagulánsal kezeltek, vagy kezeletlen magas vérnyomásuk volt, kizárták a vizsgálatból. A fondaparinux 5 mg (testtömeg < 50 kg), 7,5 mg (testtömeg \geq 50 kg, \leq 100 kg) vagy 10 mg (testtömeg > 100 kg) napi egyszeri subcutan alkalmazott adagját hasonlították össze nem fracionált heparin i.v. bolusban (5000 NE), majd ezt követően folyamatos i.v. infúzióban alkalmazott adagjával, mely adagot úgy határozták meg, hogy az aPTT értéke akontrol érték 1,5-2,5-szerese között legyen. Összesen 2184 beteget kezeltek, mindkét kezelési csoportban legalább 5, maximum 22 napig (a kezelés átlagos időtartama 7 nap volt). Mindkét kezelési csoportban a vizsgálati készítmény adagolásának megkezdését követő 72 órán belül megkezdtek a K vitamin antagonistá terápia, melyet 90 ± 7 napig folytattak, miközben az adagot rendszeresen módosították, hogy az INR érték 2-3 közé essen. Az elsődleges hatékonysági végpontot a vizsgálat 97. napjáig összesen jelentett igazolt, szimptomás, rekurrens nem fatális és fatális vénás thromboemboliás eseményként határozták meg. A fondaparinux kezelés nem bizonyult kevésbé hatásosnak a nem fracionált heparin kezeléssel összehasonlítva (VTE gyakoriságok 3,8% ill. 5,0% egyaránt).

A kezelési periódus kezdetén súlyos vérzést a fondaparinuxszal kezelt betegek 1,3%-ában, míg a nem fracionált heparinnal kezelt betegeknél 1,1%-ában tapasztaltak.

A fondaparinux pilot dóziskereső és farmakokinetikai vizsgálata mélyvénás trombózisos gyermekeknél

Egy nyílt elrendezésű vizsgálatban 24, vénás trombózissal diagnosztizált gyermeknél ($n = 10$, 1- \leq 5 évesek, 8-20 kg közötti testtömegűek; $n = 7$, 6- \leq 12 évesek, 17-47 kg közötti testtömegűek és $n = 7$, 13- \leq 18 évesek, 47-130 kg közötti testtömegűek) a vizsgálatba való belépéskor fondaparinuxot alkalmaztak. A betegek többsége (67%) hispán eredetű, és 58%-uk fiú volt. A fondaparinux-kezelést

naponta egyszer, subcutan adott 0,1 mg/kg dózissal indították, majd úgy módosították, hogy 4 óra elteltével 0,5-1 mg/l közötti fondaparinux-nátrium csúcskoncentrációt érjenek el. Ebben a vizsgálatban a kezelés medián időtartama 3,5 nap volt. A betegek többsége (88%) 4 órával a fondaparinux első dózisának beadását követően elérte a fondaparinux célkoncentrációt. Két betegnél jelentettek vérzést a vizsgálat során. Egyiküknél a kezelés ötödik napján koponyaűri vérzéshez társuló hipertensív encephalopathia alakult ki, ami a fondaparinux elhagyását eredményezte. Egy másik betegnél kisebb gastrointestinalis vérzést jelentettek a kezelés ötödik napján, ami a fondaparinux átmeneti elhagyásához vezetett. A klinikai hatásosság vonatkozásában nem lehet következtetést levonni ebből a nem kontrollós vizsgálatból.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A fondaparinux nátrium farmakokinetikai értékeit az anti-Xa faktor aktivitás által meghatározott fondaparinux plazma koncentrációkból származtatják. Az anti-Xa teszt kalibrálásához kizárólag fondaparinux használható (a nemzetközileg alkalmazott heparin vagy LMWH standardok nem alkalmasak erre a célra). A vizsgálat végén a fondaparinux koncentrációját milligrammban (mg) kifejezve kapjuk meg.

Felszívódás

Subcutan alkalmazás után a fondaparinux teljesen és gyorsan felszívódik (abszolút biohasznosíthatóság 100%). A fondaparinux 2,5 mg subcutan injekció egyszeri beadása után egészséges fiatal önkéntesekben a plazma csúcskoncentráció (átlagos C_{max} = 0,34 mg/l) 2 óra múlva alakul ki. Az átlagos C_{max} érték felének megfelelő plazmakoncentráció a beadást követően 25 perc múlva alakul ki.

Idős, egészséges egyénekben, 2-8 mg dózisban subcutan adva a fondaparinux lineáris farmakokinetikát mutat. Napi egyszeri alkalmazást követően 3-4 nap múlva alakulnak ki az egyensúlyi plazmakoncentrációk, miközben a C_{max} és AUC 1,3-szorosára emelkedik.

A becsült átlagos (CV%) egyensúlyi farmakokinetikai paraméterek 2,5 mg fondaparinux napi egyszeri alkalmazása során csípőprotézis műtéten átesett betegeknél: C_{max} (mg/l) – 0,39 (31%), T_{max} (óra) – 2,8 (18%) és C_{min} (mg/l) – 0,14 (56%). Csípőtáji törést szenvedett betegeknél előrehaladott életkorukból kifolyólag, a fondaparinux egyensúlyi plazmakoncentrációi a következők: C_{max} (mg/l) – 0,50 (32%) és C_{min} (mg/l) – 0,19 (58%).

Mélyvénás trombózis és tüdőembólia kezelésében a napi egyszeri adagban alkalmazott 5 mg fondaparinux (testtömeg < 50 kg), 7,5 mg (testtömeg \geq 50 kg, \leq 100 kg) illetve 10 mg (testtömeg > 100 kg) testtömegre számított adagjai hasonló expozíciót biztosítottak valamennyi testtömeg-kategóriában. A VTE kezelésében a javasolt adagolási séma szerint, napi egyszer alkalmazott fondaparinux becsült, átlagos (CV%) egyensúlyi farmakokinetikai paraméterei a következők: C_{max} (mg/l)- 1,41 (23%), T_{max} (h) – 2,4 (8%) és C_{min} (mg/l) – 0,52 (45%). Az 5. és 95. percentilekre vonatkozó C_{max} (mg/l) és C_{min} (mg/l) értékek az alábbiak voltak: 0,97 és 1,92 ill. 0,24 és 0,95.

Eloszlás

A fondaparinux megoszlási térfogata kicsi (7-11 liter). *In vitro*, a fondaparinux nagymértékben és specifikusan, a plazma koncentráció szintjétől függő mértékben kötődik az antithrombin fehérjéhez (0,5-2 mg/l koncentráció esetén 98,6% - 97%-ban). A fondaparinux nem kötődik szignifikáns mértékben más plazmafehérjékhez, ideértve a 4-es thrombocytafaktort (PF4) is.

Mivel a fondaparinux nem kötődik szignifikáns mértékben az antithrombinon kívül más plazmafehérjékhez, nem várható a fehérjekötés lezorításából adódó más gyógyszerkészítménnyel történő interakció.

Biotranszformáció

Bár nincs teljes körűen vizsgálva, jelenleg nincs bizonyíték a fondaparinux metabolizmusára, és főként nincs bizonyíték az aktív metabolitok képződésére.

In vitro, a fondaparinux nem gátolja a CYP450 enzimeket (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 vagy CYP3A4). *In vivo*, ezért nem várható a fondaparinux interakciója más gyógyszerekkel a CYP-mediálta metabolizmus gátlásán keresztül.

Elimináció

Az eliminációs felezési idő ($t_{1/2}$) megközelítőleg 17 óra fiatal egészséges önkéntesekben és megközelítőleg 21 óra egészséges idős egyéneknél. A vese 64-77 %-ban változatlan formában választja ki a fondaparinuxot.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők - Gyermekek esetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre (lásd 5.1 pont).

Idősek - A vesefunkció csökkenhet az életkorral, így időskorban csökkenhet a fondaparinux kiválasztási kapacitása. 75 évnél idősebb ortopédiai műtéten átesett és napi egyszeri 2,5 mg fondaparinux kezelésben részesülő betegekben a becsült plazma-clearance 1,2 - 1,4-szer kevesebb, mint a 65 évnél fiatalabb betegekben. Hasonló értékeket tapasztaltak DVT-ben és PE-ben szenvedő betegekben is.

Vesekárosodás: - Nem károsodott vesefunkciójú betegekhez hasonlítva (kreatinin-clearance > 80 ml/perc), akik ortopédiai műtéten estek át és naponta egyszer 2,5 mg fondaparinuxot kaptak, az enyhe vesekárosodásban szenvedő betegekben (kreatinin-clearance 50 és 80 ml/perc között) a plazma-clearance 1,2 - 1,4-szer alacsonyabb volt, és átlagban 2-szer volt alacsonyabb közepesen súlyos vesekárosodás esetén (kreatinin clearance 30-50 ml/ perc). Súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance <30 ml/ perc) a plazma-clearance megközelítőleg 5-ször alacsonyabb, mint nem károsodott veseműködés esetén. A terminális felezési idő értéke 29 óra volt közepes és 72 óra súlyos vesekárosodás esetén. Hasonló értékeket tapasztaltak DVT-ben és PE-ben szenvedő betegekben is.

Testtömeg - A testtömeg növekedésével emelkedik a fondaparinux plazma-clearance-e (9%-os növekedés 10 kg-onként).

Nemek - A nemek tekintetében nem volt különbség a testtömeghez illesztett adagolás alkalmazása esetén.

Rasszok - Az emberi rasszok közötti farmakokinetikai különbséget prospektív módon nem vizsgálták. Ugyanakkor az ázsiai (japán) egészséges önkéntesekben nem tapasztaltak eltérést a farmakokinetikai paraméterekben az egészséges kaukázusi egyénekhez viszonyítva. Hasonlóan, nem volt különbség a plazma clearance tekintetében az ortopédiai műtéten átesett fekete bőrű és kaukázusi betegek között.

Májkárosodás: - Egyetlen fondaparinux adag subcutan beadását követően, közepesen súlyos májkárosodásban szenvedőknél (Child-Pugh B stádium) az összes (kötött és nem kötött) fondaparinux C_{max} -értéke 22%-kal és AUC-értéke 39%-kal csökkent, összehasonlítva a normális májfunkciójú egyénekkel. Az alacsonyabb fondaparinux plazmakoncentrációkat az ATIII-hoz való csökkent kötődéssel hozták összefüggésbe, ami májkárosodásban szenvedő betegekben az alacsonyabb ATIII plazmakoncentráció következménye, és ennek eredményeként a fondaparinux renális clearance fokozódik. Következésképpen, a nem kötött fondaparinux koncentrációja várhatóan nem változik enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedőknél, ezért farmakokinetikai alapon dózismódosításra nincs szükség.

A fondaparinux farmakokinetikáját súlyos májkárosodásban szenvedő betegekben nem vizsgálták (lásd 4.2 és 4.4 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, és genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban

különleges kockázat nem várható. Az ismételt dózisu és reprodukciós toxicitási vizsgálatok nem jeleztek különleges veszélyt, azonban az állatkísérletek a korlátozott expozíció miatt nem nyújtottak megfelelő adatokat a biztonságos tartományok meghatározásához.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-klorid
Injekcióhoz való víz
Sósav
Nátrium-hidroxid

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. Nem fagyasztható!

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

27-es, 12,7 mm hosszú tűvel és klórbutil elastomer dugattyúval ellátott I típusú (1 ml) üveghenger.

Az Arixtra 7,5 mg/0,6 ml injekciót 2, 7, 10 és 20 db előretöltött fecskendő tartalmazó csomagolásban forgalmazzák. A fecskendőnek két típusa van:

- bíborvörös dugattyúval és automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendő.
- bíborvörös dugattyúval és kézi biztonsági rendszerrel ellátott fecskendő.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az előretöltött fecskendőben lévő subcutan injekciót a hagyományos fecskendőhöz hasonlóan kell alkalmazni.

Az oldat esetleges elszíneződéséről, mint a parenterális oldatok esetében, mindig felhasználásuk előtt vizuális módon meg kell győződni.

Az öninjekciózást illetően a Betegtájékoztató ad felvilágosítást.

Az Arixtra előretöltött fecskendőket tűvédő rendszerrel látták el az injekciózás utáni, tű által okozott sérülések elkerülése érdekében.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Ezt a gyógyszerkészítményt csak egyszeri alkalommal lehet felhasználni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2002. március 21.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2007. március 21.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Arixtra 10 mg/0,8 ml oldatos injekció, előretöltött fecskendőben.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 mg fondaparinux-nátrium 0,8 ml oldatos injekcióban, előretöltött fecskendőnként.

Ismert hatású segédanyag(ok): Adagonként kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz azaz gyakorlatilag nátriummentes.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció.

Az oldat tiszta, színtelen ill. enyhén sárgás folyadék.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Akut mélyvénás trombózisban (DVT) szenvedő felnőttek kezelése és akut tüdőembólia (PE) kezelése, kivéve hemodinamikailag instabil betegeket, illetve olyan betegeket, akik thrombolysisre, vagy pulmonáris embolectomiára szorulnak.

4.2. Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A fondaparinux ajánlott dózisa 7,5 mg (a beteg testtömege ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) subcutan injekcióban naponta egyszer alkalmazva. 50 kg alatti testtömegű betegek esetén az ajánlott adag 5 mg. 100 kg feletti betegeknek az ajánlott adag 10 mg.

A kezelést legalább 5 napig, illetve mindaddig folytatni kell, amíg a beteg megfelelően be nincs állítva orális antikoagulálás kezelésre (International Normalised Ratio 2 és 3 között). Az egyidejű orális antikoaguláns kezelést amint lehetséges, általában 72 órán belül, meg kell kezdeni. A klinikai vizsgálatok során a kezelés átlagos időtartama 7 nap volt, és csekély klinikai tapasztalat áll rendelkezésre 10 napon túli kezelés esetén.

Különleges betegcsoportok

Idősek - Az adag módosítása nem szükséges. 75 év feletti betegekben a fondaparinux alkalmazása fokozott óvatosságot igényel, mivel a korrallal a veseműködés csökken (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás - A fondaparinux kezelés fokozott óvatosságot igényel mérsékelt vesekárosodás esetén (lásd 4.4 pont).

Nincs tapasztalat olyan alcsoportra vonatkozóan, amelyben a betegek testtömege nagy (> 100 kg) és mérsékelt vesekárosodásban (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc) szenvednek. Ebben az alcsoportban a farmakokinetikai modellek alapján - a kezdeti napi 10 mg-os adag csökkentése 7,5 mg-ra megfontolandó (lásd 4.4 pont).

A fondaparinuxot nem szabad alkalmazni súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) szenvedő betegben (lásd 4.3 pont).

Májkárosodás - Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem szükséges dózismódosítás. A fondaparinux alkalmazása fokozott óvatosságot igényel súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, mivel ezzel a betegcsoporttal nem végeztek vizsgálatokat (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők - A fondaparinux nem javasolt 18 életév alatti gyermekek számára a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok hiánya miatt (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

A fondaparinuxot mély subcutan injekció formájában kell beadni a fekvő helyzetben lévő betegnek. A beadás helyét változtatni kell a jobb-és bal oldali anterolateralis és a jobb és bal oldali posterolateralis hasfal között. A hatóanyagvesztés elkerülése érdekében az előretöltött fecskendőből nem kell a levegőbuborékot eltávolítani a beadás előtt. Az injekciós tűt annak teljes hosszában a hüvelyk- és mutatóujj között képzett bőrredőre merőlegesen kell beszúrni; a bőrredőt a beadás során végig tartani kell.

A készítmény felhasználására, kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó további információkat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

- a készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység;
- aktív, klinikailag jelentős vérzés;
- akut bakteriális endocarditis;
- súlyos vesekárosodás (kreatinin clearance < 30 ml/perc).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A fondaparinux csak subcutan adható. Intramuscularisan nem szabad alkalmazni.

Csekély tapasztalat áll rendelkezésre fondaparinux kezeléssel kapcsolatban haemodinamikailag instabil betegek esetén, illetve nincs tapasztalat thrombolysisre, vagy pulmonáris embolectomiára vagy vena cava szűrő beültetésére szoruló betegekben.

Vérzések

A fondaparinux óvatosan alkalmazható olyan betegekben, akiknél a vérzés fokozott rizikója áll fenn, mint veleszületett vagy szerzett vérzési zavarok (pl. thrombocytaszám < 50 000/mm³), aktív ulceratív gastrointestinalis betegség és friss intracranialis vérzés esetén, vagy közvetlenül agy-, gerinc- vagy szemműtétet követően és az alább leírt speciális betegcsoportokban.

Mint más antikoagulánsok esetén, a fondaparinux alkalmazása is fokozott óvatosságot igényel olyan betegek esetén, akik frissen (< 3 nap) estek át műtéti beavatkozáson, és csak egyszeri vérzéscsillapításban részesültek.

A vérzési kockázatot esetleg növelő készítmények nem adhatók együtt fondaparinuxszal. Ilyen készítmények a dezirudin, fibrinolytikumok, GP IIb/IIIa-receptor-antagonisták, heparin, heparinoidok vagy alacsony molekulatömegű heparinkészítmények (LMWH). VTE kezelésekor a K-vitamin-antagonistákkal a 4.5 pontban leírtaknak megfelelően kell együtt alkalmazni. Más thrombocytáaggregáció-gátló gyógyszereket (acetilszalicilsav, dipiridamol, szulfinpirazon, tiklopidin vagy klopido-grel) és nemszteroid gyulladásgátlókat (NSAID) óvatosan kell alkalmazni. Amennyiben az együttadás elkerülhetetlen, rendszeres ellenőrzés szükséges.

Spinalis / Epiduralis anaesthesia

Azoknál a betegeknél, akik a fondaparinuxot a VTE kezelésére, nem pedig annak megelőzésére kapják, sebészeti beavatkozáskor a spinalis/epiduralis anaesthesia nem alkalmazható.

Idősek

Időskorban a vérzések kockázata fokozódik. Miután a korrall általában a veseműködés csökken, idős betegekben a fondaparinux kiválasztása csökkenhet, és így a fondaparinux expozíciója növekszik (lásd 5.2 pont). A vérzéses események előfordulási gyakorisága az ajánlott adagolási séma szerint kezelt DVT-ben vagy PE-ben szenvedő 65 év alatti, 65-75 év közötti és 75 év feletti betegek esetén 3,0%, 4,5% ill. 6,5% volt. Ezek a gyakorisági értékek azoknál a DVT-ben szenvedő betegeknél, akik az ajánlott kezelési séma szerint enoxaparint kaptak 2,5%, 3,6% ill. 8,3% volt, míg PE-ben szenvedő betegekben, az ajánlott adagolási séma szerint alkalmazott UFH esetén a gyakoriság 5,5%, 6,6% ill. 7,4% volt. A fondaparinux óvatossággal alkalmazható idős betegekben (lásd 4.2 pont).

Alacsony testtömeg

Kevesebb mint 50 kg testtömegű betegekre vonatkozóan csekély tapasztalat áll rendelkezésre. A fondaparinux fokozott körültekintéssel alkalmazandó 5 mg-os napi adagban ebben a betegcsoportban (lásd 4.2 és 5.2 pontok).

Vesekárosodás

A veseműködés romlásával a vérzés kockázata fokozódik. Ismert, hogy a fondaparinux főként a veséken keresztül választódik ki. A vérzéses események előfordulási gyakorisága az ajánlott adagolási séma szerint kezelt DVT-ben vagy PE-ben szenvedő normális, enyhe, mérsékelt és súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén 3,0% (34/1132), 4,4% (32/733), 6,6% (21/318) ill. 14,5% (8/55) volt. Ezek az előfordulási gyakoriságok az ajánlott adagolási séma szerint enoxaparinnal kezelt DVT esetén 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) ill. 11,1% (2/18), míg az ajánlott adagolási séma szerint nem frakcionált heparin (UHF) kezelésben részesülő PE-ben szenvedő betegek esetén 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) ill. 10,7% (3/28) volt.

A fondaparinux ellenjavallt súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc), és fokozott óvatosságot igényel mérsékelt (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegek esetén. A kezelés időtartama nem haladhatja meg a klinikai vizsgálatok során alkalmazottat (átlagosan 7 nap) (lásd 4.2, 4.3 és 5.2 pontok).

Nincs tapasztalat olyan alcsoportokra vonatkozóan, amelyben a betegeknek a testtömege is nagy (>100 kg) és mérsékelt vesekárosodásban (kreatinin clearance 30-50 ml/perc) is szenvednek. Fokozott óvatosságot igényel a fondaparinux alkalmazása ezeknél a betegeknél. A kezdeti 10 mg napi adag 7,5 mg-ra történő csökkentése megfontolandó a farmakokinetikai modellek alapján (lásd 4.2 pont).

Súlyos májkárosodás

A fondaparinux használata fokozott elővigyázatosságot igényel súlyosan májkárosodott betegekben, mivel az alvadási faktorok hiánya miatt megnőhet a vérzések kockázata (lásd 4.2 pont).

Heparin indukálta thrombocytopeniában szenvedő betegek

A fondaparinuxot óvatosan kell alkalmazni azoknál a betegeknél, akiknél már előfordult HIT. A fondaparinux hatékonyságát és biztonságosságát hivatalosan nem vizsgálták II-es típusú HIT betegek körében. A fondaparinux nem kötődik a thrombocyt-faktor 4-hez, és általában nem ad keresztreakciót a II-es típusú heparin indukálta thrombocytopeniában (HIT) szenvedő betegek szérumával. Azonban ritkán előfordultak spontán bejelentések HIT-ről fondaparinuxszal kezelt betegeknél.

Latex allergia

Az előretöltött fecskendő tűvédője szárított természetes latex gumit tartalmaz, amely a latexre érzékeny egyéneknél esetleg allergiás reakciót okozhat.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A vérzés kockázata nő a fondaparinux és olyan készítmények együttes alkalmazása esetén, melyek növelhetik a vérzési rizikót (lásd 4.4 pont).

Fondaparinuxszal végzett klinikai vizsgálatokban orális antikoagulánsok (warfarin) nem hatottak a fondaparinux farmakokinetikai paramétereire; 10 mg-os adaggal végzett interakciós vizsgálatokban a fondaparinux nem befolyásolta a warfarin antikoaguláns aktivitását (INR).

Thrombocytaaggregáció-gátlók (acetilszalícilsav) nem-szteroid gyulladáscsökkentők (piroxikám) és a digoxin nem befolyásolta a fondaparinux farmakokinetikáját. 10 mg-os adaggal végzett interakciós vizsgálatokban a fondaparinux nem befolyásolta az acetilszalícilsav vagy piroxikám kezelése alatti vérzési időt, sem a digoxin farmakokinetikáját egyensúlyi állapotban.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Nincs klinikai adat terhességben történt alkalmazásról. A limitált expozíció miatt az állatkísérletekből származó információ nem elegendő a terhességre, az embrio/foetális fejlődésre, a szülésre és a posztnatális fejlődésre kifejtett hatás felméréséhez. A fondaparinux terhességben nem alkalmazható, kivéve ha az egyértelműen szükséges.

Szoptatás

A fondaparinux kiválasztódik a patkány anyatejbe, de nem ismert, hogy kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Fondaparinux kezelés alatt a szoptatás nem javasolt, bár nem valószínű, hogy a szoptatott gyermekben orálisan felszívódik.

Termékenység

Nincs adat a fondaparinux humán fertilitásra gyakorolt hatását illetően. Állatkísérletek semmilyen, a termékenységre gyakorolt hatást nem mutatnak.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem végeztek vizsgálatokat a gépjárművezetéshez, és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre vonatkozóan.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A fondaparinuxszal leggyakrabban jelentett mellékhatások a vérzéssel szövődmények (különböző helyeken, beleértve az intracranialis/intracerebralis és retroperitonealis vérzések ritka eseteit). A fondaparinux óvatosan alkalmazható olyan betegeknek, akiknél fokozott a vérzés kockázata (lásd 4.4 pont).

A fondaparinux biztonságosságát értékelték:

- legfeljebb 9 napig kezelt, 3595 alsóvégtagi nagy ortopédsebészeti műtéten átesett betegen (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml és Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 327, 1 hetes profilaktikus kezelésben, majd a csípőtáji törést helyreállító műtét után további 3 hetes kezelésben részesülő betegen (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml és Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 1407 hasi sebészeti műtéten átesett és legfeljebb 9 napig kezelt betegen (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml és Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 425 belgyógyászati, thromboembóliás szövődmény szempontjából fokozott kockázatú, legfeljebb 14 napig kezelt betegen (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml és Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 10 057 betegen, akik UA vagy NSTEMI ACS kezelésben részesültek (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 6036 betegen, akik STEMI ACS kezelésben részesültek (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 2517, vénás thromboembolia miatt kezelt és fondaparinux-szal átlagosan 7 napig kezelt betegen (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml és Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Ezeket a nemkívánatos hatásokat a műtéti és orvosi körülmények figyelembevételével kell értékelni. Az ACS programban megfigyelt mellékhatásprofil megfelel a VTE megelőzés során meghatározott mellékhatásoknak.

A mellékhatások felsorolása az alábbiakban található szervrendszer és gyakoriság szerinti csoportosításban történik. A gyakoriságokat a következő kategóriák szerint határozzuk meg: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100$ és $< 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000$ és $< 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000$ és $< 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$).

Szervrendszer MedDRA	gyakori ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	nem gyakori ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	ritka ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)
<i>Fertőző betegségek és parazita fertőzések</i>			postoperatív sebfertőzés
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>	anaemia, postoperatív haemorrhagia, utero- vaginális vérzés*, haemoptysis, haematuria, haematoma, fogínyvérzés, purpura, epitaxis, gastrointestinalis vérzés, hemarthrosis*, szemvérzés*, bevérzés*	thrombocytopenia, thrombocythaemia, vérelemzke rendellenesség, coagulációs zavar	retroperitonealis vérzés*, hepatikus, intracranialis/intra- cerebralis vérzés*
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>			allergiás reakció (többek között nagyon ritkán angiooedemáról, anaphylactoid/ anaphylaxiás reakcióról számoltak be)
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>			hypokalaemia, emelkedett nem fehérje eredetű nitrogénszint ^{1*} (Npn)
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>		fejfájás	szorongás, confusio, szédülés, aluszékonyosság, vertigo
<i>Érbetegségek és tünetek</i>			hypotonia
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i>		dyspnoea	köhögés
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>		hányinger, hányás	hasi fájdalom, dyspepsia, gastritis, székrekedés, hasmenés
<i>Máj- és epebetegségek illetve tünetek</i>		rendellenes májműködés, emelkedett májenzimek	bilirubinaemia

Szervrendszer MedDRA	gyakori ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	nem gyakori ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	ritka ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>		bőrkiütés, viszketés	
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>		oedema, perifériás oedema, fájdalom, láz, mellkasi fájdalom, sebváladékozás	reakció az injekció beadási helyén, lábfájás, fáradtság, kipirulás, syncope, hőhullám, genitális oedema

⁽¹⁾ Az Npn a nem fehérje eredetű nitrogént jelöli, úgymint karbamid, húgysav, aminosavak stb.

* A mellékhatások nagyobb dózisok, 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml és 10 mg/0,8 ml mellett jelentkeztek.

Feltételezett mellékhatások jelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül

4.9 Túladagolás

A fondaparinux alkalmazása az ajánlott dózis felett a vérzés kockázatának növekedéséhez vezethet. A fondaparinuxnak nincs ismert antidotuma.

A túladagolással kapcsolatos vérzéses komplikációk esetén a kezelés felfüggesztése és a vérzés elsődleges okának megállapítása szükséges. A megfelelő kezelés elkezdése, mint a sebészeti haemostasis, vérpótlás, friss plazmatranszfúzió, plazmaferézis megfontolandó.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antithrombotikus szerek.
ATC kód: B01AX05

Farmakodinámiás hatások

A fondaparinux szintetikus, szelektív inhibitora az aktivált X-Faktornak (Xa). A fondaparinux antitrombotikus hatása az Xa-Faktornak az antitrombin III (antitrombin) által mediált szelektív gátlásán alapszik. Az antitrombinhoz történő szelektív kötődéssel a fondaparinux (mintegy 300-szorosára) fokozza az antitrombin meglévő Xa-Faktort neutralizáló képességét. A Xa-Faktor neutralizációja megszakítja a véralvadási kaszkádot, és megakadályozza a trombinképződést és a thrombusképződést. Fondaparinux nem inaktiválja a trombint (aktivált II Faktor), és nincs hatással a trombocytákra.

Az alkalmazott terápiás adagokban a fondaparinux nem befolyásolja, klinikailag jelentős mértékben, a rutin koagulációs tesztek, mint az aktivált parciális thromboplastin időt (aPTT), az aktivált alvadási időt (ACT) vagy a protrombinidőt (PT)/Nemzetközi Normalizált Arány (INR - International Normalised Ratio) tesztet a plazmában, sem a vérzési időt vagy a fibrinolitikus aktivitást. Ugyanakkor ritkán előfordultak spontán bejelentések az aPTT megnyúlásáról. Magasabb adagok esetén az aPTT értékben enyhe változás léphet fel. 10 mg-os adaggal végzett interakciós vizsgálatokban a fondaparinux nem befolyásolta szignifikáns mértékben a warfarin antikoaguláns aktivitását (INR).

A fondaparinux általában nem lép keresztreakcióba a heparin indukálta thrombocytopeniás (HIT) betegek szérumával. Ugyanakkor spontán jelentések érkeztek fondaparinuxszal kezelt betegeknél fellépett HIT ritka eseteiről.

Klinikai vizsgálatok

A fondaparinux vénás thromboemboliás események kezelésével kapcsolatos klinikai programját olyan módon tervezték meg, hogy bizonyítsák az Arixtra hatékonyságát a mélyvénás trombózis (DVT) és a tüdőembólia (PE) kezelésében. Több mint 4 874 beteget kezeltek kontrollált fázis II és III klinikai vizsgálatokban.

Mélyvénás trombózis kezelése

Egy randomizált, kettős vak klinikai vizsgálatban a fondaparinux 5 mg-os (testtömeg < 50 kg), 7,5 mg-os (testtömeg \geq 50 kg, \leq 100 kg) és 10 mg-os adagját (testtömeg > 100 kg) - napi egyszer, subcutan alkalmazva - enoxaparin-nátrium napi kétszeri 1 mg/kg sc. adagjával hasonlították össze, igazolt akut szimptomás mélyvénás trombózisban szenvedő betegek kezelése során. Összesen 2 192 beteget kezeltek. A betegeket mindkét csoportban legalább 5 napig, de legfeljebb 26 napig kezelték (az átlagos kezelési időtartam 7 nap). Mindkét kezelési csoport kapott K-vitamin antagonistá terápiaát, általában az első adag beadását követő 72 órán belül. Ezt a kezelést 90 ± 7 napig folytatták, és az adagot rendszeresen módosították úgy, hogy az INR érték 2 és 3 között legyen. A hatékonyság elsődleges végpontja a 97. napig bejelentett igazolt szimptomás rekurrens nem halálos és halálos kimenetelű vénás thromboemboliás szövődmények együttes előfordulása volt. A fondaparinux kezelés azonos hatékonyságúnak bizonyult az enoxaparin kezeléssel (VTE előfordulási aránya 3,9% és 4,1% volt az egyik ill. a másik csoportban).

Súlyos vérzéses szövődményt a kezelési periódus kezdetén a fondaparinuxszal kezelt betegek 1,1%-ában, az enoxaparinnal kezeltéknek pedig 1,2%-ában tapasztaltak.

Tüdőembólia kezelése

Egy randomizált, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatot folytattak le akut szimptomás tüdőembóliában szenvedő betegeken. A diagnózist objektív vizsgáló módszerekkel (tüdőszcintigráfia, tüdőangiográfia vagy spirál CT) igazolták. Azokat a betegeket, akik thrombolysisre, embolectomiára vagy vena cava filterre szorultak, kizárták a vizsgálatból. A randomizált betegek a pre-screening szakaszban kaphattak UFH-t, azonban azok a betegek, akiket több mint 24 órán át terápiás adagban antikoagulánssal kezeltek, vagy kezeletlen magas vérnyomásuk volt, kizárták a vizsgálatból. A fondaparinux 5 mg (testtömeg < 50 kg), 7,5 mg (testtömeg \geq 50 kg, \leq 100 kg) vagy 10 mg (testtömeg > 100 kg) napi egyszeri subcutan alkalmazott adagját hasonlították össze nem fracionált heparin i.v. bolusban (5000 NE), majd ezt követően folyamatos i.v. infúzióban alkalmazott adagjával, mely adagot úgy határozták meg, hogy az aPTT értéke akontrol érték 1,5-2,5-szerese között legyen. Összesen 2184 beteget kezeltek, mindkét kezelési csoportban legalább 5, maximum 22 napig (a kezelés átlagos időtartama 7 nap volt). Mindkét kezelési csoportban a vizsgálati készítmény adagolásának megkezdését követő 72 órán belül megkezdtek a K vitamin antagonistá terápiaát, melyet 90 ± 7 napig folytattak, miközben az adagot rendszeresen módosították, hogy az INR érték 2-3 közé essen. Az elsődleges hatékonysági végpontot a vizsgálat 97. napjáig összesen jelentett igazolt, szimptomás, rekurrens nem fatális és fatális vénás thromboemboliás eseményként határozták meg. A fondaparinux kezelés nem bizonyult kevésbé hatásosnak a nem fracionált heparin kezeléssel összehasonlítva (VTE gyakoriságok 3,8% ill. 5,0% egyaránt).

A kezelési periódus kezdetén súlyos vérzést a fondaparinuxszal kezelt betegek 1,3%-ában, míg a nem fracionált heparinnal kezelték 1,1%-ában tapasztaltak.

A fondaparinux pilot dóziskereső és farmakokinetikai vizsgálata mélyvénás trombózisos gyermekeknél

Egy nyílt elrendezésű vizsgálatban 24, vénás trombózissal diagnosztizált gyermeknél (n = 10, 1- \leq 5 évesek, 8-20 kg közötti testtömegűek; n = 7, 6- \leq 12 évesek, 17-47 kg közötti testtömegűek és n = 7, 13- \leq 18 évesek, 47-130 kg közötti testtömegűek) a vizsgálatba való belépéskor fondaparinuxot alkalmaztak. A betegek többsége (67%) hispán eredetű, és 58%-uk fiú volt. A fondaparinux-kezelést

naponta egyszer, subcutan adott 0,1 mg/kg dózissal indították, majd úgy módosították, hogy 4 óra elteltével 0,5-1 mg/l közötti fondaparinux-nátrium csúcskoncentrációt érjenek el. Ebben a vizsgálatban a kezelés medián időtartama 3,5 nap volt. A betegek többsége (88%) 4 órával a fondaparinux első dózisának beadását követően elérte a fondaparinux célkoncentrációt. Két betegnél jelentettek vérzést a vizsgálat során. Egyiküknél a kezelés ötödik napján koponyaűri vérzéshez társuló hipertensív encephalopathia alakult ki, ami a fondaparinux elhagyását eredményezte. Egy másik betegnél kisebb gastrointestinalis vérzést jelentettek a kezelés 5. napján, ami a fondaparinux átmeneti elhagyásához vezetett. A klinikai hatásosság vonatkozásában nem lehet következtetést levonni ebből a nem kontrollos vizsgálatból.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A fondaparinux nátrium farmakokinetikai értékeit az anti-Xa faktor aktivitás által meghatározott fondaparinux plazma koncentrációkból származtatják. Az anti-Xa teszt kalibrálásához kizárólag fondaparinux használható (a nemzetközileg alkalmazott heparin vagy LMWH standardok nem alkalmasak erre a célra). A vizsgálat végén a fondaparinux koncentrációját milligrammban (mg) kifejezve kapjuk meg.

Felszívódás

Subcutan alkalmazás után a fondaparinux teljesen és gyorsan felszívódik (abszolút biohasznosíthatóság 100%). A fondaparinux 2,5 mg subcutan injekció egyszeri beadása után egészséges fiatal önkéntesekben a plazma csúcskoncentráció (átlagos C_{max} = 0,34 mg/l) 2 óra múlva alakul ki. Az átlagos C_{max} érték felének megfelelő plazmakoncentráció a beadást követően 25 perc múlva alakul ki.

Idős, egészséges egyénekben, 2-8 mg dózisban subcutan adva a fondaparinux lineáris farmakokinetikát mutat. Napi egyszeri alkalmazást követően 3-4 nap múlva alakulnak ki az egyensúlyi plazmakoncentrációk, miközben a C_{max} és AUC 1,3-szorosára emelkedik.

A becsült átlagos (CV%) egyensúlyi farmakokinetikai paraméterek 2,5 mg fondaparinux napi egyszeri alkalmazása során csípőprotézis műtéten átesett betegeknél: C_{max} (mg/l) – 0,39 (31%), T_{max} (óra) – 2,8 (18%) és C_{min} (mg/l) – 0,14 (56%). Csípőtáji törést szenvedett betegeknél előrehaladott életkorukból kifolyólag, a fondaparinux egyensúlyi plazmakoncentrációi a következők: C_{max} (mg/l) – 0,50 (32%) és C_{min} (mg/l) – 0,19 (58%).

Mélyvénás trombózis és tüdőembólia kezelésében a napi egyszeri adagban alkalmazott 5 mg fondaparinux (testtömeg < 50 kg), 7,5 mg (testtömeg \geq 50 kg, \leq 100 kg) illetve 10 mg (testtömeg > 100 kg) testtömegre számított adagjai hasonló expozíciót biztosítottak valamennyi testtömeg-kategóriában. A VTE kezelésében a javasolt adagolási séma szerint, napi egyszer alkalmazott fondaparinux becsült, átlagos (CV%) egyensúlyi farmakokinetikai paraméterei a következők: C_{max} (mg/l)- 1,41 (23%), T_{max} (h) – 2,4 (8%) és C_{min} (mg/l) – 0,52 (45%). Az 5. és 95. percentilekre vonatkozó C_{max} (mg/l) és C_{min} (mg/l) értékek az alábbiak voltak: 0,97 és 1,92 ill. 0,24 és 0,95.

Eloszlás

A fondaparinux megoszlási térfogata kicsi (7-11 liter). *In vitro*, a fondaparinux nagymértékben és specifikusan, a plazma koncentráció szintjétől függő mértékben kötődik az antithrombin fehérjéhez (0,5-2 mg/l koncentráció esetén 98,6% - 97%-ban). A fondaparinux nem kötődik szignifikáns mértékben más plazmafehérjékhez, ideértve a 4-es thrombocytafaktort (PF4) is.

Mivel a fondaparinux nem kötődik szignifikáns mértékben az antithrombinon kívül más plazmafehérjékhez, nem várható a fehérjekötés lezorításából adódó más gyógyszerkészítménnyel történő interakció.

Biotranszformáció

Bár nincs teljes körűen kivizsgálva, jelenleg nincs bizonyíték a fondaparinux metabolizmusára, és főként nincs bizonyíték az aktív metabolitok képződésére.

In vitro, a fondaparinux nem gátolja a CYP450 enzimeket (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 vagy CYP3A4). *In vivo*, ezért nem várható a fondaparinux interakciója más gyógyszerekkel a CYP-mediálta metabolizmus gátlásán keresztül.

Elimináció

Az eliminációs felezési idő ($t_{1/2}$) megközelítőleg 17 óra fiatal egészséges önkéntesekben és megközelítőleg 21 óra egészséges idős egyéneknél. A vese 64-77 %-ban változatlan formában választja ki a fondaparinuxot.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők - Gyermekek esetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre (lásd 5.1 pont).

Idősek - A vesefunkció csökkenhet az életkorral, így időskorban csökkenhet a fondaparinux kiválasztási kapacitása. 75 évnél idősebb ortopédiai műtéten átesett és napi egyszeri 2,5 mg fondaparinux kezelésben részesülő betegekben a becsült plazma-clearance 1,2 - 1,4 -szer kevesebb, mint a 65 évnél fiatalabb betegekben. Hasonló értékeket tapasztaltak DVT-ben és PE-ben szenvedő betegekben is.

Vesekárosodás - Nem károsodott vesefunkciójú betegekhez hasonlítva (kreatinin-clearance > 80 ml/perc), akik ortopédiai műtéten estek át és naponta egyszer 2,5 mg fondaparinuxot kaptak, az enyhe vesekárosodásban szenvedő betegekben (kreatinin-clearance 50 és 80 ml/perc között) a plazma-clearance 1,2 - 1,4-szer alacsonyabb volt, és átlagban 2-szer volt alacsonyabb közepesen súlyos vesekárosodás esetén (kreatinin clearance 30-50 ml/ perc). Súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/ perc) a plazma-clearance megközelítőleg 5-ször alacsonyabb, mint nem károsodott veseműködés esetén. A terminális felezési idő értéke 29 óra volt közepes és 72 óra súlyos vesekárosodás esetén. Hasonló értékeket tapasztaltak DVT-ben és PE-ben szenvedő betegekben is.

Testtömeg - A testtömeg növekedésével emelkedik a fondaparinux plazma-clearance-e (9%-os növekedés 10 kg-onként).

Nemek - A nemek tekintetében nem volt különbség a testtömeghez illesztett adagolás alkalmazása esetén.

Rasszok - Az emberi rasszok közötti farmakokinetikai különbséget prospektív módon nem vizsgálták. Ugyanakkor az ázsiai (japán) egészséges önkéntesekben nem tapasztaltak eltérést a farmakokinetikai paraméterekben az egészséges kaukázusi egyénekhez viszonyítva. Hasonlóan, nem volt különbség a plazma clearance tekintetében az ortopédiai műtéten átesett fekete bőrű és kaukázusi betegek között.

Májkárosodás - Egyetlen fondaparinux adag subcutan beadását követően, közepesen súlyos májkárosodásban szenvedőknél (Child-Pugh B stádium) az összes (kötött és nem kötött) fondaparinux C_{max} -értéke 22%-kal és AUC-értéke 39%-kal csökkent, összehasonlítva a normális májfunkciójú egyénekkel. Az alacsonyabb fondaparinux plazmakoncentrációkat az ATIII-hoz való csökkent kötődéssel hozták összefüggésbe, ami májkárosodásban szenvedő betegekben az alacsonyabb ATIII plazmakoncentráció következménye, és ennek eredményeként a fondaparinux renális clearance fokozódik. Következésképpen, a nem kötött fondaparinux koncentrációja várhatóan nem változik enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedőknél, ezért farmakokinetikai alapon dózismódosításra nincs szükség.

A fondaparinux farmakokinetikáját súlyos májkárosodásban szenvedő betegekben nem vizsgálták (lásd 4.2 és 4.4 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, és genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban

különleges kockázat nem várható. Az ismételt dózisú és reprodukciós toxicitási vizsgálatok nem jeleztek különleges veszélyt, azonban az állatkísérletek a korlátozott expozíció miatt nem nyújtottak megfelelő adatokat a biztonságos tartományok meghatározásához.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-klorid
Injekcióhoz való víz
Sósav
Nátrium-hidroxid

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. Nem fagyasztható!

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

27-es, 12,7 mm hosszú tűvel és klórbutil elastomer dugattyúval ellátott I típusú (1 ml) üveghenger.

Az Arixtra 10 mg/0,8 ml injekciót 2, 7, 10 és 20 db előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagolásban forgalmazzák. A fecskendőnek két típusa van:

- ibolyaszínű dugattyúval és automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendő.
- ibolyaszínű dugattyúval és kézi biztonsági rendszerrel ellátott fecskendő.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az előretöltött fecskendőben lévő subcutan injekciót a hagyományos fecskendőhöz hasonlóan kell alkalmazni.

Az oldat esetleges elszíneződéséről, mint a parenterális oldatok esetében, mindig felhasználásuk előtt vizuális módon meg kell győződni.

Az öninjekciózást illetően a Betegtájékoztató ad felvilágosítást.

Az Arixtra előretöltött fecskendőket tűvédő rendszerrel látták el az injekciózás utáni, tű által okozott sérülések elkerülése érdekében.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Ezt a gyógyszerkészítményt csak egyszeri alkalommal lehet felhasználni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2002. március 21.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2007. március 21.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegájékoztatójának tartalmaznia kell

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml oldatos injekció
fondaparinux-nátrium

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1,5 mg fondaparinux-nátrium előretöltött fecskendőnként (0,3 ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-klorid, injekcióhoz való víz, sósav, nátrium-hidroxid.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció, 2 előretöltött, automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendőben
Oldatos injekció, 7 előretöltött, automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendőben
Oldatos injekció, 10 előretöltött, automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendőben
Oldatos injekció, 20 előretöltött, automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendőben

Oldatos injekció, 2 előretöltött, kézi biztonsági rendszerrel ellátott fecskendőben
Oldatos injekció, 10 előretöltött, kézi biztonsági rendszerrel ellátott fecskendőben
Oldatos injekció, 20 előretöltött, kézi biztonsági rendszerrel ellátott fecskendőben

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Bőr alá történő alkalmazásra

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A fecskendő tűvédő-kupakja latexet tartalmaz, amely súlyos allergiás reakciót okozhat.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart
Dublín 15,
DUBLIN
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/02/206/005 - 2 előretöltött, automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendő
EU/1/02/206/006 - 7 előretöltött, automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendő
EU/1/02/206/007 - 10 előretöltött, automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendő
EU/1/02/206/008 - 20 előretöltött, automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendő

EU/1/02/206/024 - 2 előretöltött, kézi biztonsági rendszerrel ellátott fecskendő
EU/1/02/206/025 - 10 előretöltött, kézi biztonsági rendszerrel ellátott fecskendő
EU/1/02/206/026 - 20 előretöltött, kézi biztonsági rendszerrel ellátott fecskendő

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

arixtra 1,5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml injekció
fondaparinux-Na

sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml oldatos injekció
fondaparinux-nátrium

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2,5 mg fondaparinux-nátrium előretöltött fecskendőnként (0,5 ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-klorid, injekcióhoz való víz, sósav, nátrium-hidroxid.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció, 2 előretöltött, automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendőben
Oldatos injekció, 7 előretöltött, automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendőben
Oldatos injekció, 10 előretöltött, automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendőben
Oldatos injekció, 20 előretöltött, automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendőben

Oldatos injekció, 2 előretöltött, kézi biztonsági rendszerrel ellátott fecskendőben
Oldatos injekció, 10 előretöltött, kézi biztonsági rendszerrel ellátott fecskendőben
Oldatos injekció, 20 előretöltött, kézi biztonsági rendszerrel ellátott fecskendőben

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Bőr alá történő vagy intravénás alkalmazásra

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A fecskendő tűvédő-kupakja latexet tartalmaz, amely súlyos allergiás reakciót okozhat.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart
Dublín 15,
DUBLIN
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/02/206/001 - 2 előretöltött, automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendő
EU/1/02/206/002 - 7 előretöltött, automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendő
EU/1/02/206/003 - 10 előretöltött, automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendő
EU/1/02/206/004 - 20 előretöltött, automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendő

EU/1/02/206/021 - 2 előretöltött, kézi biztonsági rendszerrel ellátott fecskendő
EU/1/02/206/022 - 10 előretöltött, kézi biztonsági rendszerrel ellátott fecskendő
EU/1/02/206/023 - 20 előretöltött, kézi biztonsági rendszerrel ellátott fecskendő

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

arixtra 2,5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml injekció
fondaparinux-Na

sc./iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Arixtra 5 mg/0,4 ml oldatos injekció
fondaparinux-nátrium

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg fondaparinux-nátrium előretöltött fecskendőnként (0,4 ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-klorid, injekcióhoz való víz, sósav, nátrium-hidroxid.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció, 2 előretöltött, automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendőben
Oldatos injekció, 7 előretöltött, automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendőben
Oldatos injekció, 10 előretöltött, automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendőben
Oldatos injekció, 20 előretöltött, automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendőben

Oldatos injekció, 2 előretöltött, kézi biztonsági rendszerrel ellátott fecskendőben
Oldatos injekció, 10 előretöltött, kézi biztonsági rendszerrel ellátott fecskendőben
Oldatos injekció, 20 előretöltött, kézi biztonsági rendszerrel ellátott fecskendőben

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Bőr alá történő alkalmazásra

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

50 kg testtömeg alatt

A fecskendő tűvédő-kupakja latexet tartalmaz, amely súlyos allergiás reakciót okozhat.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/02/206/009 - 2 előretöltött, automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendő
EU/1/02/206/010 - 7 előretöltött, automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendő
EU/1/02/206/011 - 10 előretöltött, automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendő
EU/1/02/206/018 - 20 előretöltött, automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendő

EU/1/02/206/027 - 2 előretöltött, kézi biztonsági rendszerrel ellátott fecskendő
EU/1/02/206/028 - 10 előretöltött, kézi biztonsági rendszerrel ellátott fecskendő
EU/1/02/206/033 - 20 előretöltött, kézi biztonsági rendszerrel ellátott fecskendő

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

arixtra 5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Arixtra 5 mg/0,4 ml injekció
fondaparinux-Na

sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml oldatos injekció
fondaparinux-nátrium

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

7,5 mg fondaparinux-nátrium előretöltött fecskendőnként (0,6 ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-klorid, injekcióhoz való víz, sósav, nátrium-hidroxid.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció, 2 előretöltött, automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendőben
Oldatos injekció, 7 előretöltött, automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendőben
Oldatos injekció, 10 előretöltött, automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendőben
Oldatos injekció, 20 előretöltött, automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendőben

Oldatos injekció, 2 előretöltött, kézi biztonsági rendszerrel ellátott fecskendőben
Oldatos injekció, 10 előretöltött, kézi biztonsági rendszerrel ellátott fecskendőben
Oldatos injekció, 20 előretöltött, kézi biztonsági rendszerrel ellátott fecskendőben

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Bőr alá történő alkalmazásra

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

50 és 100 kg testtömeg között

A fecskendő tűvédő-kupakja latexet tartalmaz, amely súlyos allergiás reakciót okozhat.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/02/206/012 - 2 előretöltött automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendő
EU/1/02/206/013 - 7 előretöltött, automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendő
EU/1/02/206/014 - 10 előretöltött, automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendő
EU/1/02/206/019 - 20 előretöltött, automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendő

EU/1/02/206/029 - 2 előretöltött, kézi biztonsági rendszerrel ellátott fecskendő
EU/1/02/206/030 - 10 előretöltött, kézi biztonsági rendszerrel ellátott fecskendő
EU/1/02/206/034 - 20 előretöltött, kézi biztonsági rendszerrel ellátott fecskendő

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

arixtra 7,5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ

1. A GYÓGYSZERNEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml injekció
fondaparinux-Na

sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Arixtra 10 mg/0,8 ml oldatos injekció
fondaparinux-nátrium

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg fondaparinux-nátrium előretöltött fecskendőnként (0,8 ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-klorid, injekcióhoz való víz, sósav, nátrium-hidroxid.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció, 2 előretöltött, automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendőben
Oldatos injekció, 7 előretöltött, automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendőben
Oldatos injekció, 10 előretöltött, automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendőben
Oldatos injekció, 20 előretöltött, automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendőben

Oldatos injekció, 2 előretöltött, kézi biztonsági rendszerrel ellátott fecskendőben
Oldatos injekció, 10 előretöltött, kézi biztonsági rendszerrel ellátott fecskendőben
Oldatos injekció, 20 előretöltött, kézi biztonsági rendszerrel ellátott fecskendőben

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Bőr alá történő alkalmazásra

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

100 kg testtömeg fölött

A fecskendő tűvédő-kupakja latexet tartalmaz, amely súlyos allergiás reakciót okozhat.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. Nem fagyasztható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/02/206/015 - 2 előretöltött, automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendő
EU/1/02/206/016 - 7 előretöltött, automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendő
EU/1/02/206/017 - 10 előretöltött, automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendő
EU/1/02/206/020 - 20 előretöltött, automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendő

EU/1/02/206/031 - 2 előretöltött, kézi biztonsági rendszerrel ellátott fecskendő
EU/1/02/206/032 - 10 előretöltött, kézi biztonsági rendszerrel ellátott fecskendő
EU/1/02/206/035 - 20 előretöltött, kézi biztonsági rendszerrel ellátott fecskendő

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

arixtra 10 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Arixtra 10 mg/0,8 ml injekció
fondaparinux-Na

sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml oldatos injekció fondaparinux-nátrium

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Arixtra és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Arixtra alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Arixtra-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Arixtra-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Arixtra és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Arixtra egy olyan gyógyszer, amely segít megakadályozni a vérrögképződést a vérerekben (antitrombotikus készítmény).

Az Arixtra egy szintetikus hatóanyagot, fondaparinux-nátriumot tartalmaz. Ez gátolja a Xa („tizes-A”) alvadási faktor hatását a vérben, és ezáltal megakadályozza a nemkívánatos vérrögök (*trombusok*) keletkezését az erekben.

Az Arixtra-t használják:

- ortopédsebészeti (így csípő-, vagy térd-) műtétek után, vagy hasi sebészeti műtétek után az alsó végtagok és a tüdő vérereiben a vérrögök képződésének megelőzésére
- a vérrögképződés megelőzésére akut betegség során a korlátozott mozgásképesség ideje alatt, valamint azt követően rövid időn belül
- a lábak bőrfelszínhez közeli ereiben levő vérrögök (*felületes vénás trombózis*) kezelésére.

2. Tudnivalók az Arixtra alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Arixtra-t

- **ha allergiás** a fondaparinux-nátriumra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- **ha nagyfokú vérzés áll fenn**
- **ha bakteriális eredetű szívgyulladás van**
- **ha nagyon súlyos vesebetegsége van.**

→Tájékoztassa kezelőorvosát, ha úgy gondolja, bármelyik fenti körülmény Önél is fennáll. Ha így van, **nem** szabad az Arixtra-t használnia.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Arixtra alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- **ha heparinnal vagy heparinszerű gyógyszerekkel végzett korábbi kezelés során szövődmények léptek fel, amelyek a vérolemezkeszám csökkenését okozták (heparin-indukált trombocitopénia)**
- **ha Önnél fokozott az ellenőrizhetetlen vérzés (hemorrhágia) kockázata, beleértve az alábbi állapotokat:**
 - gyomorfekély
 - vérzési rendellenesség
 - friss agyvérzés (koponyaűri vérzés)
 - nemrégiben végzett agy-, gerinc- vagy szemműtét
- **ha súlyos májbetegsége van**
- **ha vesebetegsége van**
- **ha 75 éves vagy annál idősebb**
- **ha testsúlya kevesebb mint 50 kg.**

→Tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármelyik fenti körülmény Önnél is fennáll.

Gyermekek és serdülők

Az Arixtra-val nem végeztek vizsgálatokat 18 éves kor alatti gyermekeknél és serdülőknél.

Egyéb gyógyszerek és az Arixtra

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez vonatkozik a vény nélkül kapható készítményekre is. Néhány egyéb gyógyszer befolyásolhatja az Arixtra hatását, vagy az Arixtra azokét.

Terhesség és szoptatás

Az Arixtra terhes nőknek nem rendelhető, csak kifejezetten indokolt esetben. Az Arixtra-kezelés ideje alatt a szoptatás nem ajánlott. Ha Ön **terhes** vagy **szoptat**, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Az Arixtra nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 23 mg per adag nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

Az Arixtra fecskendő latexet tartalmaz

A fecskendő tűvédő-kupakja latexet tartalmaz, amely latexre érzékeny egyéneknél allergiás reakciót okozhat.

→ Amennyiben latex allergiája van, az Arixtra kezelés előtt **tájékoztassa kezelőorvosát.**

3. Hogyan kell alkalmazni az Arixtra-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Az ajánlott adag 2,5 mg naponta egyszer, az injekciót minden nap körülbelül azonos időpontban beadva.

Ha vesebetegsége van, az adag naponta egyszer 1,5 mg-ra csökkenthető.

Hogyan kell beadni az Arixtra-t

- Az Arixtra-t bőr alá adott (szubkután) injekcióként adják a has alsó részén képzett bőrredőbe. A fecskendőbe pontosan az Ön számára szükséges adagot töltötték be. Különböző fecskendőben

van a 2,5 mg-os és az 1,5 mg-os adag. A **beadás egyes lépéseit leíró útmutató a túloldalon található.**

- Az Arixtra-t **ne** adja izomba.

Mennyi ideig kell adagolni az Arixtra-t?

Tekintettel arra, hogy az Arixtra súlyos állapot kialakulását előzi meg, az Arixtra-kezelést a kezelőorvosa által meghatározott ideig végig folytatnia kell.

Ha túl sok Arixtra-t alkalmazott

Minél előbb keresse fel kezelőorvosát vagy gyógyszerészét és kérjen tanácsot a fokozott vérzési kockázat lehetősége miatt.

Ha elfelejtette alkalmazni az Arixtra-t

- **Adja be az adagot, amint eszébe jut. Ne adjon be kétszeres adagot az elfelejtett adag helyett.**
- **Ha nem biztos benne mit kell tennie,** kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ne hagyja abba az Arixtra alkalmazását orvosi tanács nélkül

Ha előbb fejezi be a kezelést, mint ahogyan azt kezelőorvosa elrendelte, fennáll a veszélye annak, hogy a lábában és tüdejében vérrög alakul ki. **A kezelés leállítását előtt keresse fel kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.**

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Állapotok amelyekre figyelnie kell

Súlyos allergiás reakciók (anafilaxiás reakciók): Ezek az Arixtra-t kapó betegeknél nagyon ritkán fordulnak elő (10 000 betegből legfeljebb 1-nél). A tünetek közé tartoznak:

- duzzanat, néha az arcon vagy a szájüregben (angioödéma), ami nyelési vagy légzési nehézséget okoz
 - eszméletvesztés.
- ➔ **Azonnal forduljon orvoshoz,** ha ezeket a tüneteket észleli. **Hagyja abba az Arixtra alkalmazását.**

Gyakori mellékhatások

Ezek **100** Arixtra-val kezelt **betegből több mint 1-nél** fordulhatnak elő.

- **vérzés** (pl. egy műtét helyén, meglévő gyomorfekélyből, orrvérzés, ínyvérzés, vér a vizeletben, vér felkőhögése, szemvérzés, ízületi vérzés, belső vérzés a méhben)
- **helyi vérgyülem** (a test bármely szervében/szövetében)
- **vérszegénység** (a vörösvértestek számának csökkenése)
- **bőrbevérzés.**

Nem gyakori mellékhatások

Ezek **100** Arixtra-val kezelt **betegből legfeljebb 1-nél** fordulhatnak elő.

- vizenyő (*ödéma*)
- émelygés (*hányinger*) vagy *hányás*
- *fejfájás*
- *fájdalom*
- mellkasi fájdalom
- légszomj
- bőrkiütés vagy bőrviszketés

- műtéti seb váladékozása
- láz
- a vérlemezkek (a véralvadáshoz szükséges sejtek a vérben) számának csökkenése vagy emelkedése
- a máj által termelt egyes vegyületek (*enzimek*) szintjének emelkedése.

Ritka mellékhatások

Ezek **1000** Arixtra-val kezelt **betegből legfeljebb 1-nél** fordulhatnak elő.

- allergiás reakció (többek között viszketés, duzzanat, bőrkiütés)
- belső vérzés az agyban, a májban vagy a hasüregben
- szorongás vagy zavartság
- ájulás vagy szédülés, alacsony vérnyomás
- álmoság vagy fáradtság
- kipirulás
- köhögés
- lábfájás vagy gyomorfájás
- hasmenés vagy székrekedés
- emésztési zavar
- fájdalom és duzzanat az injekció beadási helyén
- sebfertőzés
- a bilirubin (egy májban termelődő anyag) szintjének emelkedése a vérben
- a nem fehérje eredetű nitrogén szintjének emelkedése a vérben
- a vér káliumszintjének csökkenése
- fájdalom a gyomor felső részénél vagy gyomorégés.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Arixtra-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. Nem fagyasztható!
- Az Arixtra-t nem kell hűtőszekrényben tárolni.

Ne alkalmazza a gyógyszert:

- a címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő után
- ha az oldatban szemcséket vagy elszíneződést észlel
- ha a fecskendő sérülését észleli
- ha kibontott egy fecskendőt, és nem használja fel azonnal.

A fecskendők megsemmisítése:

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Arixtra?

- A készítmény hatóanyaga 1,5 mg fondaparinux-nátrium 0,3 ml oldatos injekcióban.

- Egyéb összetevő(k): nátrium-klorid, injekcióhoz való víz, valamint sósav és/vagy nátrium-hidroxid a kémhatás beállításához (lásd 2. pont).

Az Arixtra nem tartalmaz állati eredetű terméket.

Milyen az Arixtra külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Arixtra tiszta és színtelen oldatos injekció. Előretöltött egyszerhasználatos fecskendőben, biztonsági rendszerrel ellátva kerül forgalomba, amely segíti a használat után a tű által okozott sérülések elkerülését. 2, 7, 10 és 20 előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagolásokban kapható (nem feltétlenül mindegyik kiszereelés kerül kereskedelmi forgalomba).

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

Gyártó:

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Viatrix
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatrix UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatrix
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatrix Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

Viatrix OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatrix Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Mylan Österreich GmbH
Tel: +43 1 86390

España

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

France

Viatriis Santé
Tél: + 33 (0)4 37 25 75 00

Hrvatska

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

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

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatriis SIA
Tel: +371 676 055 80

Polska

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

Portugal

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

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

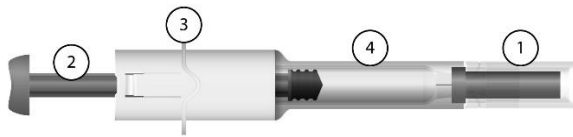
A biztonsági fecskendő típusai

Két típusú biztonsági fecskendőt alkalmaznak az Arixtra-hoz, amelyek megvédenek az injekció beadása után a tű által okozott sérülésektől. Az egyik fajta fecskendő **automata** tűvédő rendszerrel, a másik pedig **kézi** tűvédő rendszerrel van ellátva.

A fecskendő részei:

- ① Tűvédő
- ② Dugattyú
- ③ Ujjtámasztó gyűrű
- ④ Biztonsági henger

1. kép Automata tűvédő rendszerrel ellátott fecskendő

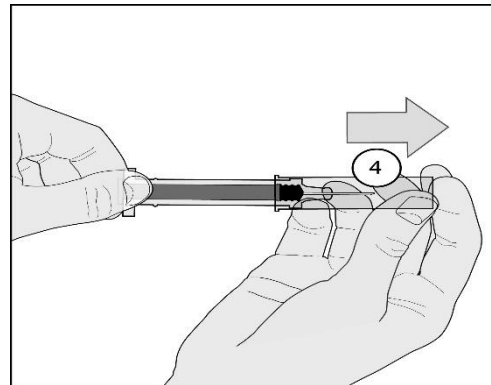


Kézi tűvédő rendszerrel ellátott fecskendő

2. kép. Kézi tűvédő rendszerrel ellátott fecskendő



3. kép Kézi tűvédő rendszerrel ellátott fecskendő, HASZNÁLAT UTÁN, ahogy a biztonsági hengert ráhúzzák a tűre



ÚTMUTATÓ LÉPÉSRŐL LÉPÉSRE AZ ARIXTRA HASZNÁLATÁHOZ

Használati utasítás

Ez az útmutatás a fecskendők mindkét típusára (az automata és a kézi tűvédő rendszerűre) egyaránt vonatkozik. Ahol az utasítás csak az egyik fecskendőre vonatkozik, ez egyértelműen jelezve van.

1. **Alaposan mossa meg a kezét** szappannal és vízzel, majd törülközővel törölje szárazra.

2. **Vegye ki a fecskendőt a dobozból, és ellenőrizze, hogy:**

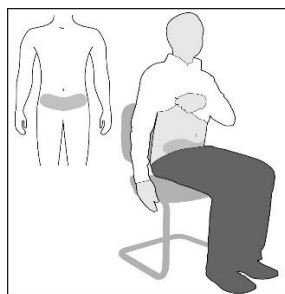
- a lejáratí idő nem telt-e le
- az oldat tiszta és színtelen, és nem tartalmaz szemcséket
- a fecskendő nincs kibontva és nem sérült

3. Üljön vagy feküdjön le, kényelmes helyzetben.

Válasszon ki egy helyet a has alsó részén, a köldöktől legalább 5 cm-re (A kép).

Váltogatva, a hasnak hol a jobb hol a bal oldalába adja be az injekciót. Így kevesebb kellemetlenséget fog érezni az injekció beadási helyén.

Ha az injekció beadása a has alsó részén nem lehetséges, forduljon felvilágosításért a nővérhez vagy orvosához.



A kép

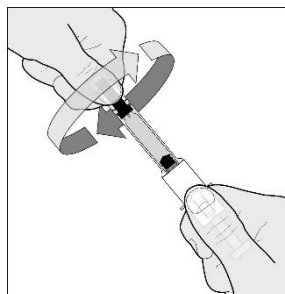
4. Alkoholos törlővel tisztítsa meg a beadás helyét.

5. Vegye le a tűvédőt úgy, hogy először megcsavarja (B1 kép), majd egyenesen tartva lehúzza a fecskendőről (B2 kép).

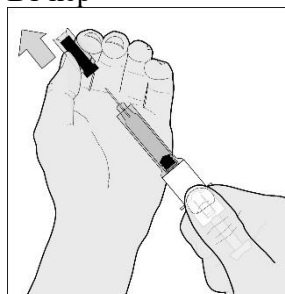
Tegye félre a tűvédőt.

Fontos megjegyzés

- Az injekció beadása előtt **ne érintse meg a tűt**, és ne hagyja semmilyen felülettel érintkezni.
- Egy kis légbuborék jelenléte a fecskendőben normális jelenség. **Ne próbálja meg eltávolítani ezt a légbuborékot az injekció beadása előtt** - a gyógyszerből-valamennyi veszendőbe mehet, ha ezt teszi.

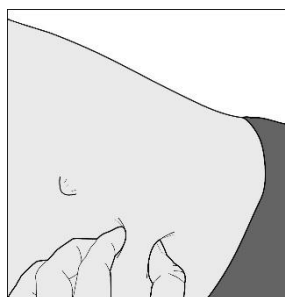


B1 kép



B2 kép

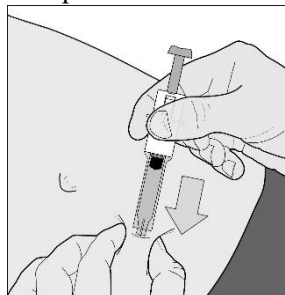
6. Finoman csípje redőbe az előzőleg megtisztított bőrfelületet. Az injekciózás teljes időtartama alatt tartsa a bőrredőt a hüvelyk- és mutatóujja között (C kép).



C kép

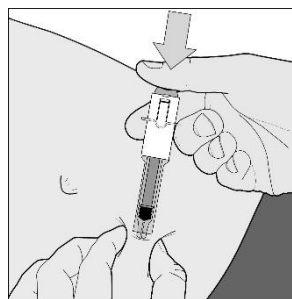
7. Az ujjtámasztó gyűrűnél fogva tartsa határozottan a fecskendőt.

A tűt teljes hosszúságában, merőlegesen szúrja a bőrredőbe (D kép).



D kép

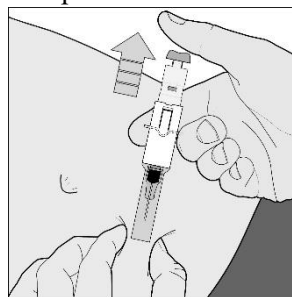
8. Fecskendezze be a fecskendő TELJES tartalmát úgy, hogy nyomja be a dugattyút, ameddig csak lehetséges. (E kép).



E kép

Automata fecskendő rendszer

9. Engedje fel a dugattyút, ezáltal a tű a bőrből automatikusan visszahúzódik, majd visszakerül a biztonsági hengerbe, ahol véglegesen zárva marad (F kép).



F kép

Kézi fecskendő rendszer

9. Az injekció beadása után tartsa a fecskendőt az egyik kezében, a biztonsági hengert fogva, a másik kezével fogja meg az ujjtámasztó gyűrűt, és erőteljesen húzza vissza. Ezáltal a henger kiakad. Csúsztassa fel a hengert a fecskendőn, amíg az nem rögzül a helyén, a tű fölött. Ezt mutatja a 3. kép ennek az útmutatónak az elején.

Ne dobja el a használt fecskendőt a háztartási hulladékkal együtt. Kezelőorvosa vagy gyógyszerésze utasítása szerint semmisítse meg.

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára
Arixtra 2,5 mg/0,5 ml oldatos injekció
fondaparinux-nátrium

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. **Milyen típusú gyógyszer az Arixtra, és milyen betegségek esetén alkalmazható?**
2. **Tudnivalók az Arixtra alkalmazása előtt**
3. **Hogyan kell alkalmazni az Arixtra-t?**
4. **Lehetséges mellékhatások**
5. **Hogyan kell az Arixtra-t tárolni?**
6. **A csomagolás tartalma és egyéb információk**

1. **Milyen típusú gyógyszer az Arixtra, és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

Az Arixtra egy olyan gyógyszer, amely segít megakadályozni a vérrögképződést a vérerekben (antitrombotikus készítmény).

Az Arixtra egy szintetikus hatóanyagot, fondaparinux-nátriumot tartalmaz. Ez gátolja az Xa („tizes-A”) alvadási faktor hatását a vérben, és ezáltal megakadályozza a nemkívánatos vérrögök (*trombusok*) keletkezését az erekben.

Az Arixtra-t használják:

- ortopédsebészeti (így csípő-, vagy térd-) műtétek után, vagy hasi sebészeti műtétek után az alsó végtagok és a tüdő vérereiben a vérrögök képződésének megelőzésére
- a vérrögképződés megelőzésére akut betegség során a korlátozott mozgásképesség ideje alatt, valamint azt követően rövid időn belül
- egyes szívrohamok és súlyos angina (a szív artériáinak szűkülete következtében jelentkező mellkasi fájdalom) kezelésére
- a lábak bőrfelszínhez közeli ereiben levő vérrögök (*felületes vénás trombózis*) kezelésére.

2. **Tudnivalók az Arixtra alkalmazása előtt**

Ne alkalmazza az Arixtra-t

- **ha allergiás** a fondaparinux-nátriumra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- **ha nagyfokú vérzés áll fenn**
- **ha bakteriális eredetű szívbelhártyagyulladás van**
- **ha nagyon súlyos vesebetegsége van.**

→Tájékoztassa kezelőorvosát, ha úgy gondolja, bármelyik fenti körülmény Önél is fennáll. Ha így van, **nem szabad** az Arixtra-t használnia.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Arixtra alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- **ha heparinnal vagy heparinszerű gyógyszerekkel végzett korábbi kezelés során szövődmények léptek fel, amelyek a vértrombolin csökkenését okozták (heparin-indukált trombocitopénia)**
 - **ha Önnél fokozott az ellenőrizhetetlen vérzés (hemorrágia) kockázata**, beleértve az alábbi állapotokat:
 - gyomorfekély
 - vérzési rendellenesség
 - friss agyvérzés (koponyaűri vérzés)
 - nemrégiben végzett agy-, gerinc- vagy szemműtét
 - **ha súlyos májbetegsége van**
 - **ha vesebetegsége van**
 - **ha 75 éves vagy annál idősebb**
 - **ha testsúlya kevesebb mint 50 kg.**
- ➔ **Tájékoztassa kezelőorvosát**, ha bármelyik fenti körülmény Önnél is fennáll.

Gyermekek és serdülők

Az Arixtra-val nem végeztek vizsgálatokat 18 éves kor alatti gyermekeknél és serdülőknél.

Egyéb gyógyszerek és az Arixtra

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez vonatkozik a vény nélkül kapható készítményekre is. Néhány egyéb gyógyszer befolyásolhatja az Arixtra hatását, vagy az Arixtra azokét.

Terhesség és szoptatás

Az Arixtra terhes nőknek nem rendelhető, csak kifejezetten indokolt esetben. Az Arixtra-kezelés ideje alatt a szoptatás nem ajánlott. Ha Ön **terhes vagy szoptat**, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Az Arixtra nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 23 mg per adag nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

Az Arixtra fecskendő latexet tartalmazhat

A fecskendő tűvédő-kupakja latexet tartalmazhat, amely latexre érzékeny egyéneknél allergiás reakciót okozhat.

➔ Amennyiben latex allergiája van, az Arixtra kezelés előtt **tájékoztassa kezelőorvosát**.

3. Hogyan kell alkalmazni az Arixtra-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Az ajánlott adag 2,5 mg naponta egyszer, az injekciót minden nap körülbelül azonos időpontban beadva.

Ha vesebetegsége van, az adag naponta egyszer 1,5 mg-ra csökkenthető.

Hogyan kell beadni az Arixtra-t?

- Az Arixtra-t bőr alá adott (szubkután) injekciószerűen adják a has alsó részén képzett bőrredőbe. A fecskendőbe pontosan az Ön számára szükséges adagot töltötték be. Különböző fecskendőben van a 2,5 mg-os és az 1,5 mg-os adag. **A beadás egyes lépéseit leíró útmutató a túloldalon**

található. Egyes szívrohamok kezelésére esetleg egészségügyi szakember fogja az első adagot beadni egy vénába (*intarvénás alkalmazás*).

- Az Arixtra-t **ne** adja izomba.

Mennyi ideig kell adagolni az Arixtra-t?

Tekintettel arra, hogy az Arixtra súlyos állapot kialakulását előzi meg, az Arixtra-kezelést a kezelőorvosa által meghatározott ideig végig folytatnia kell.

Ha túl sok Arixtra-t adott be injekcióban

Minél előbb keresse fel kezelőorvosát vagy gyógyszerészét és kérjen tanácsot a fokozott vérzési kockázat lehetősége miatt.

Ha elfelejtette alkalmazni az Arixtra-t

- **Adja be az adagot, amint eszébe jut. Ne adjon be dupla adagot az elfelejtett adag helyett.**
- **Ha nem biztos benne mit kell tennie,** kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ne hagyja abba az Arixtra alkalmazását orvosi tanács nélkül

Ha előbb fejezi be a kezelést, mint ahogyan azt kezelőorvosa elrendelte, fennáll a veszélye annak, hogy a lábában és tüdejében vérrög alakul ki. **A kezelés leállítását előtt keresse fel kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.**

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Állapotok amelyekre figyelnie kell

Súlyos allergiás reakciók (anafilaxiás reakciók): Ezek az Arixtra-t kapó betegeknél nagyon ritkán fordulnak elő (10 000 betegből legfeljebb 1-nél). A tünetek közé tartoznak:

- duzzanat, néha az arcon vagy a szájüregben (angioödéma), ami nyelési vagy légzési nehézséget okoz
 - eszméletvesztés.
- ➔ **Azonnal forduljon orvoshoz,** ha ezeket közül a tüneteket észleli. **Hagyja abba az Arixtra alkalmazását.**

Gyakori mellékhatások

Ezek **100** Arixtra-val kezelt **betegből több mint 1-nél** fordulhatnak elő.

- **vérzés** (pl. egy műtét helyén, meglévő gyomorfekélyből, orrvérzés, ínyvérzés, vér a vizeletben, vér felkőhögése, szemvérzés, ízületi vérzés, belső vérzés a méhben)
- **helyi vérgyülem** (a test bármely szervében/szövetében)
- **vérszegénység** (a vörösvértestek számának csökkenése)
- **bőrbevérzés.**

Nem gyakori mellékhatások

Ezek **100** Arixtra-val kezelt **betegből legfeljebb 1-nél** fordulhatnak elő.

- vizenyő (*ödéma*)
- émelygés (*hányinger*) vagy *hányás*
- fejfájás
- fájdalom
- mellkasi fájdalom
- légszomj
- bőrkiütés vagy bőrvizketés

- műtéti seb váladékozása
- láz
- a vérlemezkek (a véralvadáshoz szükséges sejtek a vérben) számának csökkenése vagy emelkedése
- a máj által termelt egyes vegyületek (*enzimek*) szintjének emelkedése.

Ritka mellékhatások

Ezek **1000** Arixtra-val kezelt **betegből legfeljebb 1-nél** fordulhatnak elő.

- allergiás reakció (többek között viszketés, duzzanat, bőrkiütés)
- belső vérzés az agyban, a májban vagy a hasüregben
- szorongás vagy zavartság
- ájulás vagy szédülés, alacsony vérnyomás
- álmoság vagy fáradtság
- kipirulás
- köhögés
- lábfájás vagy gyomorfájás
- hasmenés vagy székrekedés
- emésztési zavar
- fájdalom és duzzanat az injekció beadási helyén
- sebfertőzés
- a bilirubin (egy májban termelődő anyag) szintjének emelkedése a vérben
- a nem-fehérje eredetű nitrogén szintjének emelkedése a vérben
- a vér káliumszintjének csökkenése
- fájdalom a gyomor felső részénél vagy gyomorégés.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Arixtra-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. Nem fagyasztható!
- Az Arixtra-t nem kell hűtőszekrényben tárolni.

Ne alkalmazza a gyógyszert:

- a címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő után
- ha az oldatban szemcséket vagy elszíneződést észlel
- ha a fecskendő sérülését észleli
- ha kibontott egy fecskendőt, és nem használja fel azonnal.

A fecskendők megsemmisítése:

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Arixtra?

- A készítmény hatóanyaga 2,5 mg fondaparinux-nátrium 0,5 ml oldatos injekcióban.
- Egyéb összetevő(k): nátrium-klorid, injekcióhoz való víz, valamint sósav és/vagy nátrium-hidroxid a kémhatás beállításához (lásd 2. pont).

Az Arixtra nem tartalmaz állati eredetű terméket.

Milyen az Arixtra külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Arixtra tiszta és színtelen oldatos injekció. Előretöltött egyszer használatos fecskendőben, biztonsági rendszerrel ellátva kerül forgalomba, amely segíti a használat után a tű által okozott sérülések elkerülését. 2, 7, 10 és 20 előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagolásokban kapható (nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba).

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

Gyártó:

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Viatrix
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatrix UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatrix
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatrix Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

Viatrix OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatrix Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España

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

France

Viatrix Santé
Tél: + 33 (0)4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Viatrix Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatrix SIA
Tel: +371 676 055 80

Österreich

Mylan Österreich GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

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

Portugal

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

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatrix Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

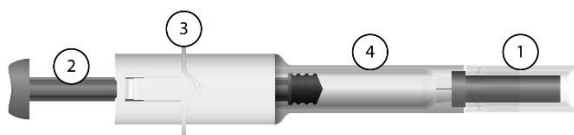
A biztonsági fecskendő típusai

Két típusú biztonsági fecskendőt alkalmaznak az Arixtra-hoz, amelyek megvédnek az injekció beadása után a tű által okozott sérülésektől. Az egyik fajta fecskendő **automata** tűvédő rendszerrel, a másik pedig **kézi** tűvédő rendszerrel van ellátva.

A fecskendő részei:

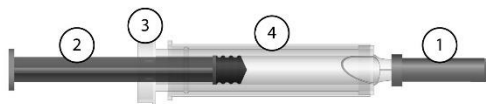
- ① Tűvédő
- ② Dugattyú
- ③ Ujjtámasztó gyűrű
- ④ Biztonsági henger

1. kép. Automata tűvédő rendszerrel ellátott fecskendő

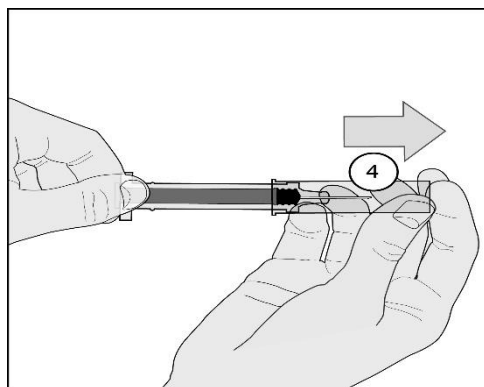


Kézi tűvédő rendszerrel ellátott fecskendő

2. kép. Kézi tűvédő rendszerrel ellátott fecskendő



3. kép. Kézi tűvédő rendszerrel ellátott fecskendő, HASZNÁLAT UTÁN, ahogy a biztonsági hengert ráhúzzák a tűre



ÚTMUTATÓ LÉPÉSRŐL LÉPÉSRE AZ ARIXTRA HASZNÁLATÁHOZ

Használati utasítás

Ez az útmutatás a fecskendők mindkét típusára (az automata és a kézi tűvédő rendszerűre) egyaránt vonatkozik. Ahol az utasítás csak az egyik fecskendőre vonatkozik, ez egyértelműen jelezve van.

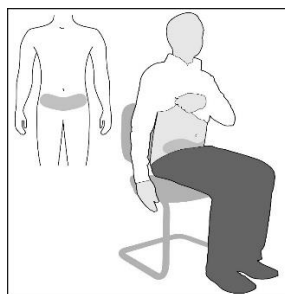
1. Alaposan mossa meg a kezét szappannal és vízzel, majd törülközővel törölje szárazra.
2. Vegye ki a fecskendőt a dobozból, és ellenőrizze, hogy:
 - a lejáratí idő nem telt-e le
 - az oldat tiszta és színtelen, és nem tartalmaz szemcséket
 - a fecskendő nincs kibontva és nem sérült

3. Üljön vagy feküdjön le, kényelmes helyzetben.

Válasszon ki egy helyet a has alsó részén, a köldöktől legalább 5 cm-re (A kép).

Váltogatva, a hasnak hol a jobb hol a bal oldalába adja be az injekciót. Így kevesebb kellemetlenséget fog érezni az injekció beadási helyén.

Ha az injekció beadása a has alsó részén nem lehetséges, forduljon felvilágosításért a nővérhez vagy orvosához.



A kép

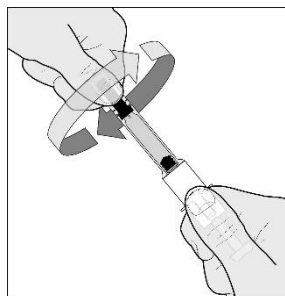
4. Alkoholos törlővel tisztítsa meg a beadás helyét.

5. Vegye le a tűvédőt úgy, hogy először megcsavarja (B1 kép), majd egyenesen tartva lehúzza a fecskendőről (B2 kép).

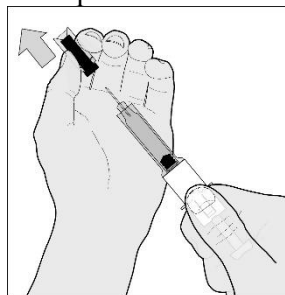
Tegye félre a tűvédőt.

Fontos megjegyzés

- Az injekció beadása előtt **ne érintse meg a tűt**, és ne hagyja semmilyen felülettel érintkezni.
- Egy kis légbuborék jelenléte a fecskendőben normális jelenség. **Ne próbálja meg eltávolítani ezt a légbuborékot az injekció beadása előtt** - a gyógyszerből valamennyi veszendőbe mehet, ha ezt teszi.

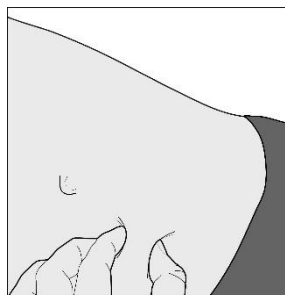


B1 kép



B2 kép

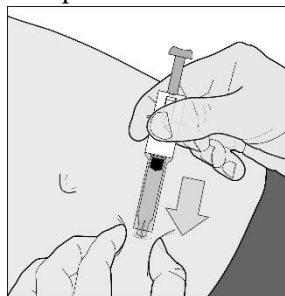
6. Finoman csípje redőbe az előzőleg megtisztított bőrfelületet. Az injekciózás teljes időtartama alatt tartsa a bőrredőt a hüvelyk- és mutatóujja között (C kép).



C kép

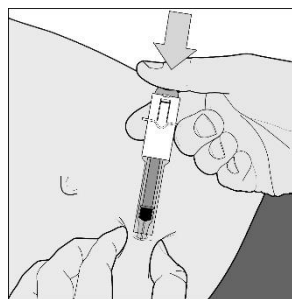
7. Az ujjtámasztó gyűrűnél fogva tartsa határozottan a fecskendőt.

A tű teljes hosszúságában, merőlegesen szúrja a bőrredőbe (D kép).



D kép

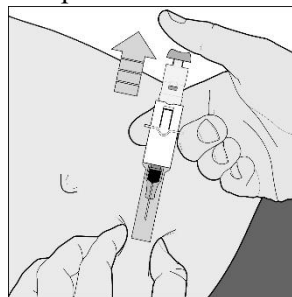
8. Fecskendezze be a fecskendő TELJES tartalmát úgy, hogy nyomja be a dugattyút, ameddig csak lehetséges. (E kép).



E kép

Automata fecskendő rendszer

9. Engedje fel a dugattyút, ezáltal a tű a bőrből automatikusan visszahúzódik, majd visszakerül a biztonsági hengerbe, ahol véglegesen zárva marad (F kép).



F kép

Kézi fecskendő rendszer

9. Az injekció beadása után tartsa a fecskendőt az egyik kezében, a biztonsági hengert fogva, a másik kezével fogja meg az ujtámasztó gyűrűt, és erőteljesen húzza vissza. Ezáltal a henger kiakad. Csúsztassa fel a hengert a fecskendőn, amíg az nem rögzül a helyén, a tű fölött. Ezt mutatja a 3. kép ennek az útmutatónak az elején.

Ne dobja el a használt fecskendőt a háztartási hulladékkal együtt. Kezelőorvosa vagy gyógyszerésze utasítása szerint semmisítse meg.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára
Arixtra 5 mg/0,4 ml oldatos injekció
Arixtra 7,5 mg/0,6 ml oldatos injekció
Arixtra 10 mg/0,8 ml oldatos injekció
fondaparinux-nátrium

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információt tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. **Milyen típusú gyógyszer az Arixtra és milyen betegségek esetén alkalmazható?**
2. **Tudnivalók az Arixtra alkalmazása előtt**
3. **Hogyan kell alkalmazni az Arixtra-t?**
4. **Lehetséges mellékhatások**
5. **Hogyan kell az Arixtra-t tárolni?**
6. **A csomagolás tartalma és egyéb információk**

1. Milyen típusú gyógyszer az Arixtra, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Arixtra egy olyan gyógyszer, amely segít megakadályozni a vérrögképződést a vérerekben (antitrombotikus készítmény).

Az Arixtra egy szintetikus hatóanyagot, fondaparinux-nátriumot tartalmaz. Ez gátolja a Xa („tizes-A”) alvadási faktor hatását a vérben, és ezáltal megakadályozza a nemkívánatos vérrögök (*trombusok*) keletkezését az erekben.

Az Arixtra-t a láb (mélyvénás trombózis) és/vagy a tüdő (tüdőembólia) vérereiben keletkező vérrögök kezelésére alkalmazzák felnőtteknél.

2. Tudnivalók az Arixtra alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Arixtra-t

- **ha allergiás** a fondaparinux-nátriumra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- **ha nagyfokú vérzés áll fenn**
- **ha bakteriális eredetű szívgyulladás van**
- **ha súlyos vesekárosodása van.**

→Tájékoztassa kezelőorvosát ha úgy gondolja, bármelyik fenti körülmény Önél is fennáll. Ha így van, **nem** szabad az Arixtra-t használnia.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Arixtra alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- **ha heparinnal vagy heparinszerű gyógyszerekkel végzett korábbi kezelés során szövődmények léptek fel, amelyek a vérolemezkeszám csökkenését okozták (heparin-indukált trombocitopénia)**
 - **ha Önnél fokozott az ellenőrizhetetlen vérzés (hemorrágia) kockázata**, beleértve az alábbi állapotokat:
 - gyomorfekély
 - vérzési rendellenesség
 - friss agyvérzés (koponyaűri vérzés)
 - nemrégén végzett agy-, gerinc- vagy szemműtét
 - **ha súlyos májbetegsége van**
 - **ha vesebetegsége van**
 - **ha 75 éves vagy annál idősebb.**
- ➔ **Tájékoztassa kezelőorvosát** ha bármelyik fenti körülmény Önnél is fennáll.

Gyermekek és serdülők

Az Arixtra-val nem végeztek vizsgálatokat 18 éves kor alatti gyermekeknél és serdülőknél.

Egyéb gyógyszerek és az Arixtra

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez vonatkozik a vény nélkül kapható készítményekre is. Néhány egyéb gyógyszer befolyásolhatja az Arixtra hatását, vagy az Arixtra azokét.

Terhesség és szoptatás

Az Arixtra terhes nőknek nem rendelhető, csak kifejezetten indokolt esetben. Az Arixtra-kezelés ideje alatt a szoptatás nem ajánlott. Ha Ön **terhes**, vagy **szoptat**, illetve fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Az Arixtra nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 23 mg per adag nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

Az Arixtra fecskendő latexet tartalmaz

A fecskendő tüvédjöje latexet tartalmaz, amely latexre érzékeny egyéneknél allergiás reakciót okozhat.

➔ Amennyiben latex allergiája van, az Arixtra kezelés előtt **tájékoztassa kezelőorvosát**.

3. Hogyan kell alkalmazni az Arixtra-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Az Ön testtömege	A szokásos adag
50 kg alatt van	5 mg naponta egyszer
50 kg és 100 kg között van	7,5 mg naponta egyszer
100 kg fölött van	10 mg naponta egyszer. Ez az adag 7,5 mg-ra csökkenthető, ha Ön mérsékelt vesekárosodásban szenved.

Az injekciót minden nap körülbelül azonos időpontban kell beadni.

Hogyan kell beadni az Arixtra-t?

- Az Arixtra-t bőr alá adott (szubkután) injekcióként adják a has alsó részén képzett bőrredőbe. A fecskendőbe pontosan az Ön számára szükséges adagot töltötték be. Különböző fecskendőben

van az 5 mg-os, a 7,5 mg-os és a 10 mg-os adag. A **beadás egyes lépéseit leíró útmutató a túloldalon található.**

- Az Arixtra-t **ne** adja izomba.

Mennyi ideig kell adagolni az Arixtra-t?

Tekintettel arra, hogy az Arixtra súlyos állapot kialakulását előzi meg, az Arixtra-kezelést a kezelőorvosa által meghatározott ideig végig folytatnia kell.

Ha túl sok Arixtra-t alkalmazott

Minél előbb keresse fel kezelőorvosát vagy gyógyszerészét és kérjen tanácsot a fokozott vérzési kockázat lehetősége miatt.

Ha elfelejtette alkalmazni az Arixtra-t

- **Adja be az adagot, amint eszébe jut. Ne adjon be dupla adagot az elfelejtett adag helyett.**
- **Ha nem biztos benne mit kell tennie,** kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ne hagyja abba az Arixtra alkalmazását orvosi tanács nélkül

Ha előbb fejezi be a kezelést, mint ahogyan azt kezelőorvosa elrendelte, esetleg a vérrög kezelése nem lesz megfelelő, és annak is fennálhat a veszélye, hogy a lábában és tüdejében új vérrög alakul ki. **A kezelés leállítását előtt keresse fel kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.**

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Állapotok amelyekre figyelnie kell

Súlyos allergiás reakciók (anafilaxiás reakciók): Ezek az Arixtra-t kapó betegeknél nagyon ritkán fordulnak elő (10 000 betegből legfeljebb 1-nél). A tünetek közé tartoznak:

- duzzanat, néha az arcon vagy a szájüregben (angioödéma), ami nyelési vagy légzési nehézséget okoz
 - eszméletvesztés.
- ➔ **Azonnal forduljon orvoshoz,** ha ezeket a tüneteket észleli. **Hagyja abba az Arixtra alkalmazását.**

Gyakori mellékhatások

Ezek **100** Arixtra-val kezelt **betegből több mint 1-nél** fordulhatnak elő.

- **vérzés** (pl. a műtét helyén, meglévő gyomorfekélyből, orrvérzés, fogínyvérzés, vér a vizeletben, vér felkőhögése, szemvérzés, ízületi vérzés, belső vérzés a méhben)
- **helyi vérgyülem** (a test bármely szervében/szövetében)
- **vérszegénység** (a vörösvértestek számának csökkenése)
- **bőrbevérzés.**

Nem gyakori mellékhatások

Ezek **100** Arixtra-val kezelt **betegből legfeljebb 1-nél** fordulhatnak elő.

- vizenyő (*ödéma*)
- fejfájás
- fájdalom
- mellkasi fájdalom
- légszomj
- kiütés vagy bőrvizketés
- műtéti seb váladékozása

- láz
- émelygés (*hányinger*) vagy *hányás*
- a vérlemezék (a véralvadáshoz szükséges sejtek a vérben) számának csökkenése vagy növekedése
- a máj által termelt egyes vegyületek (*enzimek*) szintjének emelkedése.

Ritka mellékhatások

Ezek **1000** Arixtra-val kezelt **betegből legfeljebb 1-nél** fordulhatnak elő.

- allergiás reakció (többek között viszketés, duzzanat, bőrkiütés)
- belső vérzés az agyban, a májban vagy a hasüregben
- szorongás vagy zavartság
- ájulás vagy szédülés, alacsony vérnyomás
- álmoság vagy fáradtság
- kipirulás
- köhögés
- fájdalom és duzzanat az injekció beadása helyén
- sebfertőzés
- a nem-fehérje eredetű nitrogén szintjének emelkedése a vérben
- lábfájás vagy hasi fájdalom
- emésztési zavar
- hasmenés vagy székrekedés
- a bilirubin (egy máj által termelt enzim) szintjének növekedése a vérben
- a káliumszint csökkenése a vérben
- fájdalom a gyomor felső részénél vagy gyomorégés.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Arixtra-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. Nem fagyasztható!
- Az Arixtra-t nem kell hűtőszekrényben tárolni.

Ne alkalmazza a gyógyszert:

- a címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő után
- ha az oldatban szemcséket vagy elszíneződést észlel
- ha a fecskendő sérülését észleli
- ha kibontott egy fecskendőt, és nem használja fel azonnal.

A fecskendők megsemmisítése:

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Arixtra?

A készítmény hatóanyaga:

- 5 mg fondaparinux-nátrium 0,4 ml oldatos injekcióban
- 7,5 mg fondaparinux-nátrium 0,6 ml oldatos injekcióban
- 10 mg fondaparinux-nátrium 0,8 ml oldatos injekcióban

Egyéb összetevő(k): nátrium-klorid, injekcióhoz való víz, valamint sósav és/vagy nátrium-hidroxid a kémhatás beállításához (lásd 2. pont).

Az Arixtra nem tartalmaz állati eredetű terméket.

Milyen az Arixtra külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Arixtra tiszta és színtelen vagy enyhén sárgás oldatos injekció. Előretöltött egyszerhasználatos fecskendőben, biztonsági rendszerrel ellátva kerül forgalomba, amely segíti a használat után a tű által okozott sérülések elkerülését. A készítmény 2, 7, 10 és 20 előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagolásokban kapható (nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba).

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

Gyártó:

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

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

A gyógyszert érintő minden további felvilágosításért forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez.

België/Belgique/Belgien

Viatrix

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatrix UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatrix

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatrix Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan Healthcare BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viатris OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viатris Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España

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

France

Viатris Santé
Tél: + 33 (0)4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Viатris Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viатris SIA
Tel: +371 676 055 80

Norge

Viатris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Mylan Österreich GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

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

Portugal

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

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viатris d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viатris Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viатris AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

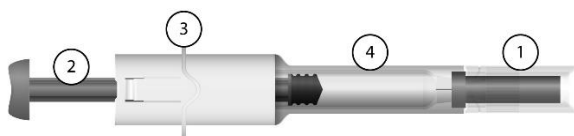
A biztonsági fecskendő típusai

Két típusú biztonsági fecskendőt alkalmaznak az Arixtra-hoz, amelyek megvédnek az injekció beadása után a tű által okozott sérülésektől. Az egyik fajta fecskendő **automata** tűvédő rendszerrel, a másik pedig **kézi** tűvédő rendszerrel van ellátva.

A fecskendő részei:

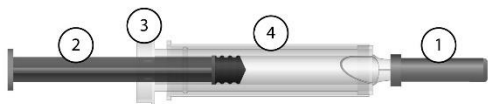
- ① Tűvédő
- ② Dugattyú
- ③ Ujjtámasztó gyűrű
- ④ Biztonsági henger

1. kép. Automata tűvédő rendszerrel ellátott fecskendő

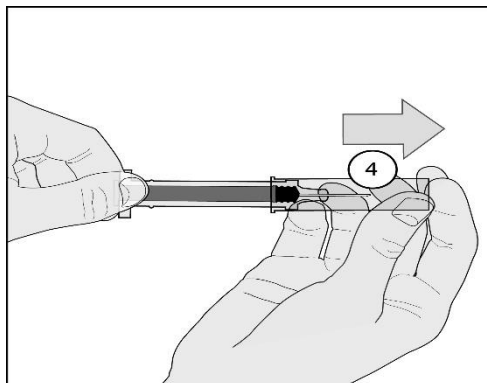


Kézi tűvédő rendszerrel ellátott fecskendő

2. kép. Kézi tűvédő rendszerrel ellátott fecskendő



3. kép. Kézi tűvédő rendszerrel ellátott fecskendő, HASZNÁLAT UTÁN, ahogy a biztonsági hengert ráhúzzák a tűre



ÚTMUTATÓ LÉPÉSRŐL LÉPÉSRE AZ ARIXTRA HASZNÁLATÁHOZ

Használati utasítás

Ez az útmutatás a fecskendők mindkét típusára (az automata és a kézi tűvédő rendszerűre) egyaránt vonatkozik. Ahol az utasítás csak az egyik fecskendőre vonatkozik, ez egyértelműen jelezve van.

1. Alaposan mossa meg a kezét szappannal és vízzel, majd törülközővel törölje szárazra.

2. Vegye ki a fecskendőt a dobozból, és ellenőrizze, hogy:

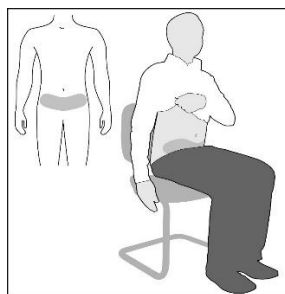
- a lejáratí idő nem telt-e le
- az oldat tiszta és színtelen, és nem tartalmaz szemcséket
- a fecskendő nincs kibontva és nem sérült

3. Üljön vagy feküdjön le, kényelmes helyzetben.

Válasszon ki egy helyet a has alsó részén, a köldöktől legalább 5 cm-re (A kép).

Váltogatva, a hasnak hol a jobb hol a bal oldalába adja be az injekciót. Így kevesebb kellemetlenséget fog érezni az injekció beadási helyén.

Ha az injekció beadása a has alsó részén nem lehetséges, forduljon felvilágosításért a nővérhez vagy orvosához.



A kép

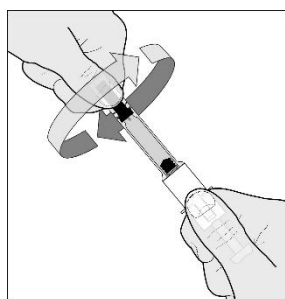
4. Alkoholos törlővel tisztítsa meg a beadás helyét.

5. Vegye le a tűvédőt úgy, hogy először megcsavarja (B1 kép), majd egyenesen tartva lehúzza a fecskendőről (B2 kép).

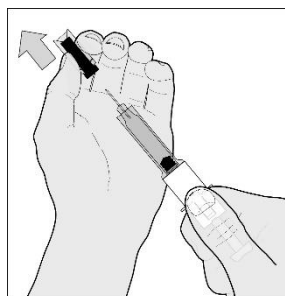
Tegye félre a tűvédőt.

Fontos megjegyzés

- Az injekció beadása előtt **ne érintse meg a tűt**, és ne hagyja semmilyen felülettel érintkezni.
- Egy kis légbuborék jelenléte a fecskendőben normális jelenség. **Ne próbálja meg eltávolítani ezt a légbuborékot az injekció beadása előtt** - a gyógyszerből valamennyi veszendőbe mehet, ha ezt teszi.

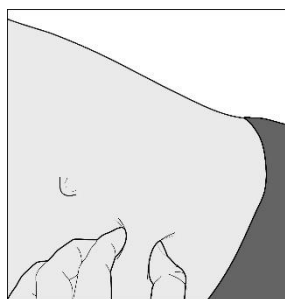


B1 kép



B2 kép

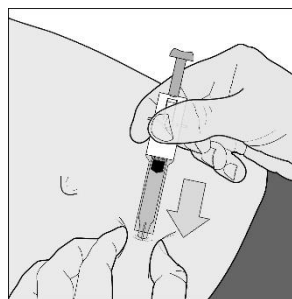
6. Finoman csípje redőbe az előzőleg megtisztított bőrfelületet. Az injekciózás teljes időtartama alatt tartsa a bőrredőt a hüvelyk- és mutatóujja között (C kép).



C kép

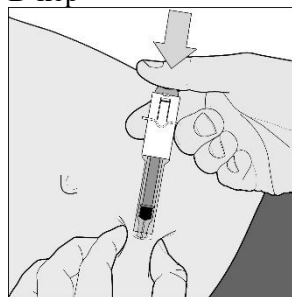
7. Az ujjtámasztó gyűrűnél fogva tartsa határozottan a fecskendőt.

A tűt teljes hosszúságában, merőlegesen szúrja a bőrredőbe (D kép).



D kép

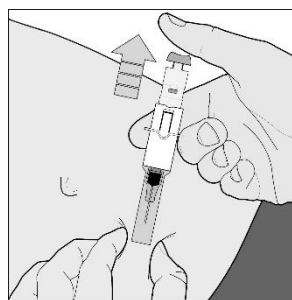
8. Fecskendezze be a fecskendő TELJES tartalmát úgy, hogy nyomja be a dugattyút, ameddig csak lehetséges. (E kép).



E kép

Automata fecskendő rendszer

9. Engedje fel a dugattyút, ezáltal a tű a bőrből automatikusan visszahúzódik, majd visszakerül a biztonsági hengerbe, ahol véglegesen zárva marad (F kép).



F kép

Kézi fecskendő rendszer

9. Az injekció beadása után tartsa a fecskendőt az egyik kezében, a biztonsági hengert fogva, a másik kezével fogja meg az ujjtámasztó gyűrűt, és erőteljesen húzza vissza. Ezáltal a henger kiakad. Csúsztassa fel a hengert a fecskendőn, amíg az nem rögzül a helyén, a tű fölött. Ezt mutatja a **3.** kép ennek az útmutatónak az elején.

Ne dobja el a használt fecskendőt a háztartási hulladékkal együtt. Kezelőorvosavagy gyógyszerésze utasítása szerint semmisítse meg.