VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml stungulyf, lausn, áfyllt sprauta.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver áfyllt sprauta (0,3 ml) inniheldur 1,5 mg af fondaparinuxnatríum.

Hjálparefni með þekkta verkun: Inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti og er því í raun natríumlaust.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.
Lausnin er tær og litlaus vökvi.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Til þess að koma í veg fyrir bláæðasegarek (VTE) hjá fullorðnum sem gangast undir stórar bæklunarskurðaðgerðir á fótum, svo sem við mjaðmarbrot, stórar hné- eða mjaðmarskiptaaðgerðir.

Til þess að koma í veg fyrir bláæðasegarek (VTE) hjá fullorðnum sem gangast undir aðgerðir í kviðarholi og eru álitnir í verulegri hættu á að fá bláæðasegarek, svo sem sjúklingar sem gangast undir aðgerðir í kviðarholi vegna krabbameins (sjá kafla 5.1).

Til þess að koma í veg fyrir bláæðasegarek (VTE) hjá fullorðnum sjúklingum á lyfjameðferð sem eru álitnir í verulegri hættu á að fá bláæðasegarek og eru rúmliggjandi vegna bráðra veikinda svo sem hjartabilunar og/eða öndunarerfiðleika og/eða bráðrar sýkingar eða bólgusjúkdóma.

Meðferð hjá fullorðnum við bráðum, sjálfsprottnum blóðsega í grunnlægum bláæðum í fótum sem veldur einkennum, án samhliða blóðsega í djúpum bláæðum (sjá kafla 4.2 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar
Sjúklingar sem gangast undir stóra bæklunarskurðaðgerð eða aðgerð í kviðarholi
Ráðlagður skammtur af fondaparinux er 2,5 mg einu sinni á dag gefinn eftir skurðaðgerð með inndælingu undir húð.

Upphafsskammtinn á að gefa 6 klst. eftir að skurðaðgerð er lokið að því tilskildu að tekist hafi að stöðva blæðingu.

Meðferðinni skal haldið áfram þar til hættan á bláæðasegareki hefur minnkað, venjulega þar til sjúklingur er rólfær, a.m.k. 5 til 9 dögum eftir skurðaðgerð. Reynslan hefur sýnt að hættan á bláæðasegareki er til staðar lengur en 9 dögum eftir skurðaðgerð hjá sjúklingum sem fara í mjaðmarbrotsaðgerðir. Hjá þessum sjúklingum skal íhuga lengri forvarnarmeðferð með fondaparinux í allt að 24 daga til viðbótar (sjá kafla 5.1).

Sjúklingar á lyfjameðferð sem eru í verulegri hættu á að fá segarek samkvæmt einstaklingsbundnu áhættumati
Ráðlagður skammtur af fondaparinux er 2,5 mg einu sinni á dag gefinn með inndælingu undir húð. Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum í lyfjameðferð var meðferðarlengd 6-14 dagar (sjá kafla 5.1).

Meðferð við blóðsega í grunnlægum bláæðum
Ráðlagður skammtur af fondaparinux er 2,5 mg einu sinni á dag, gefinn með inndælingu undir húð. Meðferð með fondaparinux 2,5 mg hentar sjúklingum sem hafa bráðan, einangraðan, sjálfsprottinn blóðsega í grunnlægri bláæð í fótlegg sem veldur einkennum, a.m.k. 5 cm langan og staðfestan með ómskoðun eða annarri hlutlægri aðferð. Meðferð skal hefja eins fljótt og hægt er eftir greiningu og eftir að búið er að útiloka blóðsega í djúpum bláæðum (DVT) samhliða eða blóðsega í grunnlægri bláæð innan 3 cm frá mótum innanlæris- og lærisbláæða. Meðferð skal haldið áfram í minnst 30 daga og upp í að hámarki 45 daga hjá sjúklingum sem eiga verulega á hættu að fá segarek (sjá kafla 4.4 og 5.1). Hægt er að ráðleggja sjúklingum að sprauta sig sjálfir þegar þeir eru taldir hafa til þess getu og vilja. Læknar skulu gefa skýrar leiðbeiningar um hvernig fara skal að því að sprauta sig sjálfur.

- *Sjúklingar sem eiga að gangast undir aðgerðir eða önnur inngrip*
  Við blóðsega í grunnlægum bláæðum hjá sjúklingum sem eiga að gangast undir skurðaðgerð eða önnur inngrip, ætti ef hægt er, ekki að gefa fondaparinux síðustu 24 klst. fyrir aðgerð. Notkun fondaparinux má hefja aftur a.m.k. 6 klst. eftir aðgerð að því tilskildu að blæðing hafi stöðvast.

<u>*Sérstakir sjúklingahópar*</u>
Hjá sjúklingum sem gangast undir skurðaðgerð, skal halda fast við tímasetningu fyrstu inndælingar af fondaparinux hjá sjúklingum ≥ 75 ára, og/eða með líkamsþyngd < 50 kg og/eða með skerta nýrnastarfsemi með kreatínínúthreinsun á bilinu milli 20 til 50 ml/mín.

Ekki skal gefa fyrsta fondaparinux skammtinn fyrr en 6 klst. eftir að skurðaðgerð er lokið. Ekki skal gefa stungulyfið nema blæðing hafi stöðvast (sjá kafla 4.4).

Skert nýrnastarfsemi
- *Til þess að koma í veg fyrir bláæðasegarek* - Ekki skal nota fondaparinux hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun < 20 ml/mín. (sjá kafla 4.3). Minnka skal skammtinn niður í 1,5 mg einu sinni á dag hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun á bilinu 20 til 50 ml/mín. (sjá kafla 4.4 og 5.2). Ekki er þörf á að lækka skammta hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun > 50 ml/mín.).

- *Meðferð við blóðsega í grunnlægum bláæðum* - Fondaparinux skal ekki nota hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun < 20 ml/mín. (sjá kafla 4.3). Skammtinn skal lækka niður í 1,5 mg einu sinni á dag hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun á bilinu 20 til 50 ml/mín. (sjá kafla 4.4 og 5.2). Ekki er þörf á að lækka skammta hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun > 50 ml/mín). Öryggi og verkun 1,5 mg hafa ekki verið rannsökuð (sjá kafla 4.4).

Skert lifrarstarfsemi
- *Til þess að koma í veg fyrir bláæðasegarek* - Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi. Hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi skal gæta varúðar við notkun fondaparinux þar sem þessi sjúklingahópur hefur ekki verið rannsakaður (sjá kafla 4.4 og 5.2).

- *Meðferð við blóðsega í grunnlægum bláæðum* - Öryggi og verkun fondaparinux hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi, því er notkun fondaparinux ekki ráðlögð hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

Börn - Ekki er mælt með notkun fondaparinux hjá börnum yngri en 17 ára þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun.

Lág líkamsþyngd

- *Til þess að koma í veg fyrir blóðasegarek* - Sjúklingar með líkamsþyngd < 50 kg eiga frekar á hættu að fá blæðingar. Brotthvarf fondaparinux minnkar með lækkandi þyngd. Gæta skal varúðar við notkun fondaparinux hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

- *Meðferð við blóðsega í grunnlægum blóðæðum* - Öryggi og verkun fondaparinux hjá sjúklingum með líkamsþyngd undir 50 kg hafa ekki verið rannsökuð, því er notkun fondaparinux ekki ráðlögð hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

Lyfjagjöf

Fondaparinux er gefið með inndælingu djúpt undir húð á meðan sjúklingurinn liggur útaf. Skipt skal um stungustað á milli vinstri og hægri á framan- og aftanverðri síðu (anterolateral and posterolateral). Til þess að koma í veg fyrir að lyf fari til spillis þegar áfyllta sprautan er notuð skal ekki losa loftbóluna úr sprautunni fyrir inndælingu. Stinga á allri nálinni hornrétt í húðfellingu sem haldið er saman milli þumal- og vísifingurs; húðfellingunni skal haldið saman þangað til inndælingu er lokið.

Nánari leiðbeiningar um notkun, meðhöndlun og förgun eru í kafla 6.6.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1
- virk klínískt mikilvæg blæðing
- bráð bakteríu hjartaþelsbólga
- alvarlega skert nýrnastarfsemi skilgreind sem kreatínínúthreinsun < 20 ml/mín.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Fondaparinux er einungis ætlað til notkunar undir húð. Ekki má gefa það í vöðva.

Blæðing

Fondaparinux skal nota með varúð hjá sjúklingum í aukinni blæðingarhættu, svo sem þeim sem eru með meðfædda eða áunna blæðingarkvilla (t.d. blóðflagnafjölda < 50.000/mm^3), virkan sárasjúkdóm í meltingarvegi og nýlega blæðingu innan höfuðkúpu eða stuttu eftir heila-, mænu- eða augnskurðaðgerð og hjá sérstökum sjúklingahópum eins og lýst er að neðan.

- *Til þess að koma í veg fyrir blóðasegarek* - Lyf sem geta aukið blæðingarhættu skal ekki gefa samtímis fondaparinux. Þessi lyf eru m.a. desirúdín, segaleysandi lyf, GP IIb/IIIa viðtaka hemlar, heparín, heparínóíð, eða heparín með lágan mólþunga (LMWH). Þegar nauðsynlegt er, skal gefa vítamín K hemla samhliða meðferðinni samkvæmt upplýsingum í kafla 4.5. Önnur lyf sem hindra samloðun blóðflagna (asetýlsalisýlsýra, dípýridamól, súlfínpýrazón, tíklópídín eða klópídógrel) og bólgueyðandi gigtarlyf skal gefa með varúð. Ef samtímis gjöf er nauðsynleg, þarf nákvæmt eftirlit.

- *Meðferð við blóðsega í grunnlægum blóðæðum* - Gæta skal varúðar við notkun fondaparinux hjá sjúklingum sem eru samhliða í meðferð með öðrum lyfjum sem auka hættu á blæðingum.

Sjúklingar með blóðsega í grunnlægum blóðæðum

Áður en meðferð með fondaparinux er hafin skal staðfesta að um blóðsega í grunnlægri bláæð meira en 3 cm frá mótum innanlæris- og lærisbláæða sé að ræða og útiloka blóðsega í djúpum bláæðum samhliða með ómskoðun (compression ultrasound) eða annarri hlutlægri aðferð. Engar upplýsingar liggja fyrir varðandi notkun 2,5 mg af fondaparinux gegn blóðsega í grunnlægum bláæðum hjá sjúklingum með samhliða blóðsega í djúpum bláæðum eða með blóðsega í grunnlægri bláæð innan við 3 cm frá mótum inanlæris- og lærisbláæða (sjá kafla 4.2 og 5.1).

Öryggi og verkun fondaparinux 2,5 mg hafa ekki verið rannsökuð hjá eftirfarandi hópum: sjúklingum með blóðsega í grunnlægum bláæðum í kjölfar herðimeðferðar (sclerotherapy) eða vegna fylgikvilla í tengslum við æðalegg, sjúklingum með sögu um blóðsega í grunnlægum bláæðum á síðastliðnum 3

mánuðum, sjúklingum með sögu um segarekssjúkdóm í bláæðum á síðastliðnum 6 mánuðum, eða sjúklingum með virkt krabbamein (sjá kafla 4.2 og 5.1).

Mænu- / utanbasts(epidural)deyfing
Hjá sjúklingum sem gangast undir stóra bæklunarskurðaðgerð, er ekki hægt að útiloka utanbasts- eða mænumargúla sem geta leitt til langvarandi eða varanlegrar lömunar þegar fondaparinux er notað samhliða mænu-/ utanbastsdeyfingu eða mænuástungu. Hættan á þessum mjög sjaldgæfu kvillum getur verið meiri ef utanbastsholleggir sem eru enn til staðar eftir skurðaðgerð eru notaðir eða við samhliða notkun annarra lyfja sem hafa áhrif á blæðingarstöðvun.

Aldraðir sjúklingar
Aldraðir eru í aukinni blæðingarhættu. Þar sem dregur almennt úr nýrnastarfsemi með aldri, gætu aldraðir sjúklingar sýnt minnkað brotthvarf og aukna útsetningu fyrir fondaparinux (sjá kafla 5.2). Fondaparinux skal notað með varúð hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 4.2).

Lág líkamsþyngd
- *Til þess að koma í veg fyrir bláæðasegarek* - Sjúklingar með líkamsþyngd <50 kg eru í aukinni blæðingarhættu. Brotthvarf fondaparinux minnkar með lækkandi þyngd. Fondaparinux skal notað með varúð hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2).

- *Meðferð við blóðsega í grunnlægum bláæðum* - Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir varðandi notkun fondaparinux við meðferð blóðsega í grunnlægum bláæðum hjá sjúklingum með líkamsþyngd undir 50 kg. Notkun fondaparinux er því ekki ráðlögð við meðferð gegn blóðsega í grunnlægum bláæðum hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi
- *Til þess að koma í veg fyrir bláæðasegarek* - Vitað er að fondaparinux er aðallega útskilið um nýru. Sjúklingar með kreatínínúthreinsun < 50 ml/mín. eru í aukinni hættu á að fá blæðingar og bláæðasegarek og skulu meðhöndlaðir með varúð (sjá kafla 4.2, 4.3 og 5.2). Takmarkaðar klínískar upplýsingar eru fyrirliggjandi varðandi sjúklinga með kreatínínúthreinsun minni en 30 ml/mín.

- *Meðferð við blóðsega í grunnlægum bláæðum* - Fondaparinux skal ekki nota hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun < 20 ml/mín. (sjá kafla 4.3). Skammtinn skal lækka niður í 1,5 mg einu sinni á dag hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun á bilinu 20 til 50 ml/mín. (sjá kafla 4.2 og 5.2). Öryggi og verkun 1,5 mg hafa ekki verið rannsökuð (sjá kafla 4.4).

Alvarlega skert lifrarstarfsemi
- *Til þess að koma í veg fyrir bláæðasegarek* - Ekki þarf að breyta skömmtun fondaparinux. Þó skal gæta varúðar við notkun fondaparinux vegna aukinnar blæðingarhættu vegna skorts á storkuþáttum hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

- *Meðferð við blóðsega í grunnlægum bláæðum* - Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir varðandi notkun fondaparinux við meðferð blóðsega í grunnlægum bláæðum hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi. Notkun fondaparinux er því ekki ráðlögð við meðferð gegn blóðsega í grunnlægum bláæðum hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2).

Sjúklingar með blóðflagnafæð af völdum heparíns
Fondaparinux skal notað með varúð hjá sjúklingum með sögu um blóðflagnafæð af völdum heparíns. Verkun og öryggi fondaparinux hefur ekki verið formlega rannsakað hjá sjúklingum með blóðflagnafæð af völdum heparíns af tegund II. Fondaparinux binst ekki blóðflagnaþætti 4 og hefur yfirleitt ekki víxlsvörun við sermi frá sjúklingum með blóðflagnafæð af völdum heparíns (HIT) af tegund II. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hafa þó borist tilkynningar um blóðflagnafæð af völdum heparíns hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með fondaparinux.

Latex ofnæmi
Nálarhlífin á áfylltu sprautunni inniheldur þurrt náttúrulegt latexgúmmí sem hugsanlega getur valdið ofnæmisviðbrögðum hjá einstaklingum sem eru viðkvæmir fyrir latexi.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Blæðingarhætta eykst við samtímis gjöf fondaparinux og lyfja sem geta aukið blæðingarhættu (sjá kafla 4.4).

Engin milliverkun varð við lyfjahvörf fondaparinux við notkun segavarnarlyfja til inntöku (warfarín), lyfja sem hindra samloðun blóðflagna (asetýlsalisýlsýra), bólgueyðandi gigtarlyfja (píroxícam) og dígoxíns. Skammtur fondaparinux (10 mg) í rannsóknum á milliverkunum var hærri en ráðlagður skammtur við samþykktum ábendingum. Fondaparinux hafði hvorki áhrif á virkni warfaríns (INR) né blæðingartíma við meðferð með asetýlsalisýlsýru eða píroxícami, né á lyfjahvörf dígoxíns við stöðuga þéttni.

Eftirfylgnimeðferð með öðru segavarnarlyfi
Ef hefja á eftirfylgnimeðferð með heparíni eða heparíni með lágan mólþunga, skal almenna reglan vera að gefa fyrsta skammtinn einum degi eftir síðustu fondaparinux inndælinguna.
Ef eftirfylgnimeðferð með vítamín K hemli er nauðsynleg, skal meðferð með fondaparinux haldið áfram þar til mæligildinu (INR), sem stefnt var að, hefur verið náð.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga
Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi rannsóknaniðurstöður um notkun fondaparinux á meðgöngu. Dýrarannsóknir eru ófullnægjandi hvað varðar áhrif lyfsins á meðgöngu, fósturvísi-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu vegna takmarkaðrar útsetningar. Fondaparinux á ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Brjóstagjöf
Fondaparinux skilst út í mjólk hjá rottum en ekki er vitað hvort fondaparinux skilst út í brjóstamjólk. Brjóstagjöf er ekki ráðlögð meðan á meðferð með fondaparinux stendur. Þó er ólíklegt að frásog verði hjá barninu vegna inntöku.

Frjósemi
Engar upplýsingar liggja fyrir varðandi áhrif fondaparinux á frjósemi hjá mönnum. Dýrarannsóknir sýna engin áhrif á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Algengustu alvarlegu aukaverkanir sem greint er frá með fondaparinux eru blæðingavandamál (á ýmsum stöðum þ.m.t. mjög sjaldgæf blæðingatilvik innan höfuðkúpu/heila og aftanskinu (retroperitoneal)) og blóðleysi. Gæta skal varúðar við notkun fondaparinux hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu gagnvart blæðingum (sjá kafla 4.4).

Öryggi fondaparinux hefur verið metið hjá:
- 3.595 sjúklingum sem gengust undir stórar bæklunarskurðaðgerðir á fótum og voru meðhöndlaðir í allt að 9 daga (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml og Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 327 sjúklingum sem gengust undir mjaðmarbrotsaðgerð og voru meðhöndlaðir í 3 vikur eftir upprunalega forvarnarmeðferð í 1 viku (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml og Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 1.407 sjúklingum sem gengust undir aðgerðir í kviðarholi og fengu meðferð í allt að 9 daga (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml og Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)

- 425 sjúklingum á lyfjameðferð sem eiga á hættu á að fá segarek og voru meðhöndlaðir í allt að 14 daga (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml og Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 10.057 sjúklingum sem fengu meðferð við hvikulli hjartaöng eða hjartadrepi án ST-hækkunar í bráðakransæðaheilkenni (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 6.036 sjúklingum sem fengu meðferð við hjartadrepi með ST-hækkun í bráðakransæðaheilkenni (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 2.517 sjúklingum sem fengu meðferð við segareki í bláæðum (VTE) og meðferð með fondaparinux í að meðaltali 7 daga (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml og Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Þessar aukaverkanir skal túlka m.t.t. skurðaðgerðar og lyfjameðferðar. Þær aukaverkanir sem skráðar voru við notkun vegna bráðakransæðaheilkennis samræmast þeim aukaverkunum sem fram komu við fyrirbyggjandi meðferð gegn bláæðasegareki.

Aukaverkanir eru flokkaðar hér að neðan eftir líffæraflokki og tíðni. Tíðni er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar (≥ 1/10); algengar (≥ 1/100 til < 1/10); sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100); mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000).

MedDRA flokkun eftir líffærum	**Algengar (≥ 1/100, < 1/10)**	**Sjaldgæfar (≥ 1/1.000, < 1/100)**	**Mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000, < 1/1.000)**
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			Sýkingar í sári eftir aðgerð
Blóð og eitlar	Blóðleysi, blæðing eftir aðgerð, blæðing frá legi/leggöngum*, blóðspýting, blóð í þvagi, margúll, blæðing frá tannholdi, purpuri, blóðnasir, blæðing í meltingarvegi, liðblæðing*, augnblæðing*, mar*	Blóðflagnafæð, blóðflagnafjölgun, óeðlilegar blóðflögur, storknunarvandamál	Aftanskinublæðing*, blæðing í lifur, blæðing innan höfuðkúpu/heila*
Ónæmiskerfi			Ofnæmisviðbrögð (m.a. hefur örsjaldan verið greint frá ofsabjúgi, bráðaofnæmislíkum-/bráðaofnæmisviðbrögðum)
Efnaskipti og næring			Lág kalíumþéttni í blóði, aukning köfnunarefnis sem ekki er frá próteinum (Npn)[1*]
Taugakerfi		Höfuðverkur	Kvíði, rugl, sundl, svefndrungi, svimi
Æðar			Lágþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Mæði	Hósti

MedDRA flokkun eftir líffærum	Algengar (≥ 1/100, < 1/10)	Sjaldgæfar (≥ 1/1.000, < 1/100)	Mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Meltingarfæri		Ógleði, uppköst	Kviðverkir, meltingartruflanir, magabólgur, hægðatregða, niðurgangur
Lifur og gall		Óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófum, hækkun lifrarensíma	Gallrauðadreyri
Húð og undirhúð		Útbrot með roða, kláði	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Bjúgur, bjúgur í útlimum, verkur, hiti, verkur fyrir bjósti, vætlar úr sárum	Viðbrögð á stungustað, verkir í fótum, þreyta, andlitsroði, yfirlið, hitakóf, kynfærabjúgur

(1) Npn stendur fyrir non-protein-nitrogen, svo sem þvagefni, þvagsýru, amínósýru o.s.frv.
** Aukaverkanir komu fram við hærri skammta: 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml og 10 mg/0,8 ml.*

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu
Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Fondaparinux skammtar yfir ráðlögðum mörkum geta valdið aukinni blæðingarhættu. Ekkert mótefni gegn fondaparinux er þekkt.

Við ofskömmtun í tengslum við blæðingarfylgikvilla á að hætta meðferð og leita að frumorsök. Hefja skal viðeigandi meðferð svo sem stöðva blæðingu með skurðaðgerð, blóðskipti, gjöf fersks plasma og plasmaskipti (plasmapheresis).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Segavarnarlyf.
ATC flokkun: B01AX05.

Lyfhrif

Fondaparinux er samtengdur og sértækur hemill virkjaðs X-þáttar (Xa). Segavarnarvirkni fondaparinux er afleiðing sértækrar hömlunar andtrombíns III (ATIII) á storkuþætti Xa. Með því að bindast ATIII sértækt eflir fondaparinux (um 300 falt) eðlilega hlutleysingu ATIII á storkuþætti Xa. Hlutleysing storkuþáttar Xa truflar keðjuverkun blóðstorknunar og hamlar bæði trombínmyndun og blóðsegamyndun. Fondaparinux gerir trombín (virkjaður þáttur II) ekki óvirkt og hefur engin áhrif á blóðflögur.

Við skammtinn 2,5 mg hefur fondaparinux ekki áhrif á hefðbundin storkupróf svo sem próf fyrir virkjuðum hluttrombóplastíntíma (aPTT), virkjuðum blóðstorknunartíma (ACT) eða prótrombíntíma (PT)/International Normalised Ratio (INR) í plasma né blæðingartíma eða fíbrínsundrunarvirkni. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hafa þó borist tilkynningar um lengingu á aPTT.

Fondaparinux hefur yfirleitt ekki víxlsvörun við sermi frá sjúklingum með blóðflagnafæð af völdum heparíns. Eftir markaðssetningu lyfsins hefur þó verið tilkynnt um blóðflagnafæð af völdum heparíns í mjög sjaldgæfum tilvikum hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með fondaparinux.

Klínískar rannsóknir

Til þess að koma í veg fyrir bláæðasegarek (VTE) hjá sjúklingum sem gangast undir stórar bæklunarskurðaðgerðir á fótum og eru meðhöndlaðir í allt að 9 daga
Klínískri rannsóknaráætlun fyrir fondaparinux var ætlað að sýna fram á virkni fondaparinux við að koma í veg fyrir bláæðasegarek (VTE), þ.e. nærlægan og fjarlægan blóðsega í djúpum bláæðum (DVT) og lungnasegarek (PE), hjá sjúklingum sem fara í stórar bæklunarskurðaðgerðir á fótum, svo sem við mjaðmarbrot, stórar hné- eða mjaðmarskiptaskurðaðgerðir. Fleiri en 8.000 sjúklingar (mjaðmarbrot – 1.711, mjaðmarskipti – 5.829, stórar hnéskurðaðgerðir – 1.367) voru rannsakaðir í II. og III. stigs klínískum samanburðarrannsóknum. Fondaparinux 2,5 mg einu sinni á dag hafið 6-8 klst. eftir aðgerð var borið saman við enoxaparín 40 mg einu sinni á dag gefið fyrst 12 klst. fyrir aðgerð, eða 30 mg tvisvar sinnum á dag gefið fyrst 12-24 klst. eftir aðgerð.

Í safngreiningu á þessum rannsóknum var ráðlögð skammtaáætlun fyrir fondaparinux, í samanburði við enoxaparín, tengd marktækri lækkun á tíðni bláæðasegareks (54% [95% CI, 44%; 63%]) allt að 11 dögum eftir aðgerð burtséð frá tegund skurðaðgerða. Stærstur hluti lokagreininganna (end point events) voru aðallega blóðsegar í fjarlægum æðum útlima (distal DNT) sem fundust með fyrirfram ákveðinni bláæðamyndatöku, en tíðni blóðsega í nærlægum æðum (proximal DVT) var einnig marktækt lægri. Tíðni bláæðasegareks með einkennum þ.á m. lungnasegareks var ekki marktækt mismunandi milli meðferðarhópanna.

Í rannsóknum með samanburði við enoxaparín 40 mg gefið einu sinni á dag og gefið fyrst 12 klst. fyrir skurðaðgerð, sáust miklar blæðingar hjá 2,8% af sjúklingunum á ráðlögðum skömmtum af fondaparinux, samanborið við 2,6% á enoxaparíni.

Til þess að koma í veg fyrir bláæðasegarek (VTE) hjá sjúklingum sem gangast undir skurðaðgerðir vegna mjaðmarbrots, og eru meðhöndlaðir í allt að 24 daga eftir upphaflega forvarnarmeðferð í 1 viku
Í slembiraðaðri tvíblindri klíniskri rannsókn voru 7.37 sjúklingar meðhöndlaðir með fondaparinux 2,5 mg einu sinni á dag í 7 +/- 1 dag eftir mjaðmarbrotsaðgerð. Við lok þessa tímabils var 656 sjúklingum slembiraðað á meðferð með fondaparinux 2,5 mg einu sinni á dag eða lyfleysu í 21 +/- 2 daga til viðbótar. Marktæk lækkun á heildartíðni bláæðasegareks kom fram við notkun fondaparinux samanborið við lyfleysu [3 sjúklingar (1,4%) á móti 77 sjúklingum (35%)]. Meirihluti (70/80) skráðu bláæðasegarekana voru einkennalaus tilfelli af blóðsega í djúpum bláæðum (DVT) sem greindir voru með bláæðamyndatöku. Fondaparinux lækkaði einnig marktækt tíðni bláæðasegareks með einkennum (DVT og/eða PE) [1 (0,3%) á móti 9 (2,7%) sjúklingar] þar með talin tvö lungnasegarekstilfelli sem greint var frá í lyfleysuhópnum og voru banvæn. Alvarlegar blæðingar, allar við aðgerðarstað og engin banvæn, sáust hjá 8 sjúklingum (2,4%) sem meðhöndlaðir voru með fondaparinux 2,5 mg miðað við 2 (0,6%) á lyfleysu.

Til þess að koma í veg fyrir bláæðasegarek (VTE) hjá sjúklingum sem gangast undir aðgerðir í kviðarholi og eru álitnir í verulegri hættu á að fá segarekskvilla, svo sem sjúklingar sem gangast undir aðgerðir í kviðarholi vegna krabbameins
Í tvíblindri klíniskri rannsókn var 2.927 sjúklingum slembiraðað til að fá meðferð með fondaparinux 2,5 mg einu sinni á dag eða dalteparini 5000 a.e. einu sinni á dag, með einni 2500 a.e. inndælingu fyrir aðgerð og fyrstu inndælingu eftir aðgerð 2500 a.e., í 7 ± 2 daga. Helstu aðgerðarstaðir voru görn/endaþarmur, magi, lifur, gallblöðrunám eða aðrar aðgerðir á gallblöðru. Sextíu og níu prósent

sjúklinga gengust undir aðgerðir vegna krabbameins. Sjúklingar sem gengust undir þvagfæraaðgerðir (aðrar en nýrnaaðgerðir) eða kvensjúkdómafræðilegar aðgerðir, kviðarholsspeglun eða æðaaðgerðir voru ekki teknir með í rannsóknina.

Í þessari rannsókn var heildartíðni bláæðasegareks 4,6% (47/1027) með fondaparinux, samanborið við 6,1% (62/1021) með dalteparin: lækkun hlutfallstölu (odds ratio) [95%CI] = -25,8% [-49,7%, 9,5%]. Mismunurinn á heildartíðni bláæðasegareks á milli meðferðarhópanna, sem var ekki tölfræðilega marktækur, var aðallega vegna lækkunar á einkennalausu útlægu segareki í djúpum bláæðum. Tíðni segareks í djúpum bláæðum með einkennum var svipuð í báðum meðferðarhópum: 6 sjúklingar (0,4%) í fondaparinux hópnum samanborðið við 5 sjúklinga (0,3%) í dalteparin hópnum. Í stóra undirhópnum, sjúklingum sem gengust undir aðgerðir vegna krabbameins (69% allra sjúklinganna) var tíðni bláæðasegareks 4,7% í fondaparinux hópnum samanborið við 7,7% í dalteparin hópnum.

Mikil blæðing kom fram hjá 3,4% sjúklinga í fondparinux hópnum og hjá 2,4% í dalteparin hópnum.

Til þess að koma í veg fyrir bláæðasegarek (VTE) hjá sjúklingum á lyfjameðferð sem eru í verulegri hættu á að fá segarekskvilla vegna skertrar hreyfigetu við bráð veikindi
Í slembiraðaðri tvíblindri klínískri rannsókn fengu 839 sjúklingar meðferð með fondaparinux 2,5 mg einu sinni á dag eða lyfleysu í 6 til 14 daga. Þessi rannsókn náði til bráðveikra sjúklinga á lyfjameðferð, á aldrinum ≥ 60 ára, sem gert var ráð fyrir að yrðu rúmfastir í að minnsta kosti fjóra daga og lagðir inn á sjúkrahús vegna hjartabilunar af NYHA flokki III/IV og/eða bráðs öndunarfærasjúkdóms og/eða bráðrar sýkingar eða bólgusjúkdóms. Fondaparinux dró marktækt úr heildartíðni bláæðasegareks borið saman við lyfleysu [18 sjúklingar (5,6%) á móti 34 sjúklingum (10,5%)]. Meirihluti tilvika var einkennalaust útlægt segarek í djúpum bláæðum. Fondaparinux dró einnig marktækt úr tíðni banvæns lungnasegareks [0 sjúklingar (0,0%) á móti 5 sjúklingum (1,2%)]. Meiriháttar blæðingar komu fram hjá 1 sjúklingi (0,2%) í hvorum hóp.

Meðferð hjá sjúklingum með bráðan sjálfsprottinn blóðsega í grunnlægum bláæðum sem veldur einkennum, án samhliða blóðsega í djúpum bláæðum (DVT)
Í slembaðri, tvíblindri klínískri rannsókn (CALISTO) tóku þátt 3.002 sjúklingar með bráðan, einangraðan, sjálfsprottinn blóðsega í grunnlægum bláæðum í fótum, a.m.k. 5 cm langan, sem olli einkennum, staðfestan með ómskoðun (compression ultrasound). Sjúklingar voru ekki teknir með í rannsóknina ef þeir höfðu samhliða blóðsega í djúpum bláæðum eða blóðsega í grunnlægri bláæð innan við 3 cm frá mótum innanlæris- og lærisbláæðar. Sjúklingar voru útilokaðir ef þeir höfðu verulega skerta lifrarstarfsemi, verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.), lágan líkamsþunga (< 50 kg), virkt krabbamein, lungnasegarek með einkennum eða nýlega sögu um blóðsega í djúpum bláæðum/lungnasegarek (< 6 mánuðir) eða blóðsega í grunnlægri bláæð (< 90 dagar), eða blóðsega í grunnlægri bláæð í tengslum við herðimeðferð eða fylgikvilla vegna æðaleggs, eða ef veruleg hætta var á blæðingum.

Sjúklingum var slembiraðað til að fá fondaparinux 2,5 mg einu sinni á dag eða lyfleysu í 45 daga til viðbótar við teygjusokka, verkjalyf og/eða útvortis bólgueyðandi lyf. Eftirfylgni var haldið áfram til dags 77. Þýði rannsóknarinnar var 64% konur, með miðgildi aldurs 58 ár, 4,4% höfðu kreatínínúthreinsun < 50 ml/mín.

Meginniðurstaða um meðferðaráhrif var samsett úr lungnasegareki með einkennum, blóðsega í djúpum bláæðum með einkennum, lengingu blóðsega í grunnlægri bláæð með einkennum, endurkomu blóðsega í grunnlægri bláæð með einkennum, eða dauðsfalli allt að degi 47, lækkaði marktækt úr 5,9% hjá sjúklingums sem fengu lyfleysu, í 0,9% hjá þeim sem fegnu fondaparinux 2,5 mg (hlutfallsleg lækkun áhættu: 85,2%, 95% CI, 73,7% til 91,7% [p<0,001]). Tíðni hverrar tegundar blóðsega í meginniðurstöðunni lækkaði einnig marktækt hjá sjúklingum sem hér segir: lungnasegarek með einkennum [0 (0%) samanborið við 5 (0,3%) (p=0,031)], blóðsegi í djúpum bláæðum með einkennum [3 (0,2%) samanborið við 18 (1,2%); hlutfallsleg lækkun áhættu 83,4% (p=0,001)], lenging blóðsega í grunnlægri bláæð með einkennum [4 (0,3%) samanborið við 51 (3,4%); hlutfallsleg lækkun áhættu 92,2% (p=0,001)], endurkoma blóðsega í grunnlægri bláæð með einkennum [5 (0,3%) samanborið við 24 (1,6%); hlutfallsleg lækkun áhættu 79,2% (p=0,001)].

Dánartíðni var lág og svipuð í meðferðarhópunum, með 2 (0,1%) dauðsföll í fondaparinuxhópnum samanborið við 1 dauðsfall (0,1%) í lyfleysuhópnum.

Verkun hélst allt að degi 77 og var sambærileg í öllum fyrirframskilgreindum undirhópum, þ.m.t. hjá sjúklingum með æðahnúta og sjúklingum með blóðsega í grunnlægri bláæð neðan við hné.

Veruleg blæðing meðan á meðferð stóð kom fram hjá 1 (0,1%) sjúklingi sem fékk fondaparinux og 1 (0,1%) sjúklingi sem fékk lyfleysu. Blæðing sem ekki var veruleg, en af klínískri þýðingu kom fram hjá 5 (0,3%) sjúklingum sem fengu fondaparinux og 8 (0,5%) sjúklingum sem fengu lyfleysu.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog
Eftir skömmtun undir húð frásogast fondaparinux hratt og fullkomlega (heildaraðgengi er 100%). Eftir eina inndælingu 2,5 mg af fondaparinux undir húð hjá ungum heilbrigðum einstaklingum næst hámarksplasmaþéttni (meðalgildi C_{max} = 0,34 mg/l) 2 klst. eftir skömmtun. Helmingur af plasmaþéttni meðalgilda C_{max} náðist 25 mín eftir skömmtun.

Hjá heilbrigðum öldruðum einstaklingum eru lyfjahvörf fondaparinux línuleg á skammtabilinu 2 til 8 mg við gjöf undir húð. Eftir skömmtun einu sinni á dag næst jafnvægi á plasmagildum eftir 3 til 4 daga með 1,3 faldri aukningu á C_{max} og AUC.

Meðaltal (CV%) áætlaðra lyfjahvarfastuðla fyrir fondaparinux við jafnvægi metið hjá sjúklingum sem gengust undir mjaðmaskiptaaðgerð sem fengu fondaparinux 2,5 mg einu sinni á dag er: C_{max} (mg/l) – 0,39 (31%), T_{max} (klst.) – 2.8 (18%) og C_{min} (mg/l) – 0,14 (56%). Hjá sjúklingum með mjaðmarbrot, tengt hækkuðum aldri þeirra, er plasmaþéttni fondaparinux við jafnvægi: C_{max} (mg/l) – 0,50 (32%), C_{min} (mg/l) – 0,19 (58%).

Dreifing
Dreifingarrúmmál fondaparinux er óverulegt (7-11 lítrar). *In vitro*, er fondaparinux mikið og sértækt bundið andtrombínpróteinum með skammtaháðri plasmaþéttnibindingu (98,6% til 97,0% á styrkleikabilinu frá 0,5 til 2 mg/l). Fondaparinux binst ekki marktækt öðrum plasmapróteinum, þar með töldum blóðflagnaþætti 4 (PF4).

Þar sem fondaparinux binst ekki marktækt við önnur plasmaprótein en ATIII, er ekki gert ráð fyrir milliverkun við önnur lyf vegna samkeppni um próteinbindingu.

Umbrot
Þótt það sé ekki rannsakað að fullu, eru engar vísbendingar um að fondaparinux umbrotni og nánar tiltekið engar vísbendingar um myndun á virkum umbrotsefnum.

Fondaparinux hamlar ekki CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eða CYP3A4) *in vitro.* Því er ekki talið að fondaparinux milliverki við önnur lyf *in vivo* með hömlum á CYP-tengdu umbroti.

Brotthvarf
Brotthvarfshelmingunartími ($t_{½}$) er um 17 klst. hjá heilbrigðum, ungum einstaklingum og um 21 klst. hjá heilbrigðum, öldruðum einstaklingum. Allt að 64-77% af fondaparinux eru skilin út um nýru sem óbreytt efnasamband.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn - Fondaparinux hefur ekki verið rannsakað hjá þessum hópi sem fyrirbyggjandi gegn bláæðasegareki eða sem meðferð við blóðsega í grunnlægum bláæðum.

Aldraðir sjúklingar - Nýrnastarfsemi getur minnkað með aldrinum og því getur brotthvarf fondaparinux verið minna hjá öldruðum. Hjá sjúklingum > 75 ára, sem gengust undir

bæklunarskurðaðgerð, var áætluð plasmaúthreinsun 1,2 til 1,4 sinnum lægri en hjá sjúklingum < 65 ára.

Skert nýrnastarfsemi - Miðað við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun > 80 ml/mín.) er plasmaúthreinsun 1,2 til 1,4 sinnum minni hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 50 til 80 ml/mín.) og að meðaltali 2 sinnum minni hjá sjúklingum með miðlungsskerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30 til 50 ml/mín.). Við alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.) er plasmaúthreinsun um það bil 5 sinnum minni en við eðlilega nýrnastarfsemi. Tengd gildi fyrir lokahelmingunartíma voru 29 klst. við miðlungsskerðingu og 72 klst. hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi.

Kyn - Ekki greindist munur milli kynja að teknu tilliti til líkamsþyngdar.

Kynþáttur - Munur á lyfjahvörfum milli kynþátta hefur ekki verið rannsakaður á framsýnan hátt. Rannsóknir sem gerðar voru á asískum (japönskum), heilbrigðum einstaklingum sýndu þó ekki frábrugðið lyfjahvarfasnið í samanburði við hvíta, heilbrigða einstaklinga. Á sama hátt kom ekki fram munur á plasmaúthreinsun milli svartra og hvítra sjúklinga sem fóru í bæklunarskurðaðgerð.

Líkamsþyngd - Plasmaúthreinsun fondaparinux eykst með líkamsþyngd (9% aukning fyrir hver 10 kg).

Skert lifrarstarfsemi – Eftir stakan skammt af fondaparinux undir húð, hjá einstaklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh-flokkur B) minnkaði C_{max} alls (þ.e. bundið og óbundið) um 22% og AUC alls um 39%, borið saman við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi. Lægri plasmaþéttni fondaparinux var vegna minnkaðrar bindingar við ATIII, sem var afleiðing af lægri plasmaþéttni ATIII hjá einstaklingum með skerta lifrarstarfsemi, sem leiddi þar með til aukinnar nýrnaúthreinsunar fondaparinux. Þéttni óbundins fondaparinux er því talin verða óbreytt hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi og því er ekki talin þörf á skammtaaðlögun vegna lyfjahvarfa.

Lyfjahvörf fondaparinux hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðaefni. Dýrarannsóknir eru ófullnægjandi með tilliti til eituráhrifa á æxlun vegna takmarkaðrar útsetningar.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð
Vatn fyrir stungulyf
Saltsýra
Natríumhýdroxíð

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, þar sem rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C. Má ekki frjósa.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hólkur úr gleri af gerð I (1 ml) með áfastri nál af stærð 27G x 12,7 mm og lokaður með brómóbútýl eða klóróbútýlgúmmí stimpiltappa.

Arixtra er fáanlegt í pakkningum með 2, 7, 10 og 20 áfylltum sprautum. Til eru tvær gerðir af sprautum:

- sprauta með gulum stimpli og sjálfvirku öryggiskerfi
- sprauta með gulum stimpli og handvirku öryggiskerfi.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Gefa skal stungulyfið undir húð á sama hátt og ef um hefðbundna sprautu væri að ræða.

Stungulyf á að skyggna með tilliti til agna og upplitunar áður en þau eru gefin.

Leiðbeiningar fyrir þá sem sprauta sig sjálfir er að finna í fylgiseðlinum.

Nálarvarnarkerfi Arixtra áfylltra sprauta er hannað með öryggiskerfi til að verjast nálarstungusárum eftir inndælingar.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. mars 2002
Dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 21. mars 2007

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.

Upplýsingar á íslensku eru á http://www.serlyfjaskra.is.

1. HEITI LYFS

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml stungulyf, lausn, áfyllt sprauta.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver áfyllt sprauta (0,5 ml) inniheldur 2,5 mg af fondaparinuxnatríum.

Hjálparefni með þekkta verkun: Inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti og er því í raun natríumlaust.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.
Lausnin er tær og litlaus vökvi.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Til þess að koma í veg fyrir bláæðasegarek (VTE) hjá fullorðnum sem gangast undir stórar bæklunarskurðaðgerðir á fótum, svo sem við mjaðmarbrot, stórar hné- eða mjaðmarskiptaaðgerðir.

Til þess að koma í veg fyrir bláæðasegarek (VTE) hjá fullorðnum sem gangast undir aðgerðir í kviðarholi og eru álitnir í verulegri hættu á að fá bláæðasegarek, svo sem sjúklingar sem gangast undir aðgerðir í kviðarholi vegna krabbameins (sjá kafla 5.1).

Til þess að koma í veg fyrir bláæðasegarek (VTE) hjá fullorðnum sjúklingum á lyfjameðferð sem eru álitnir vera í verulegri hættu á að fá bláæðasegarek og eru rúmliggjandi vegna bráðra veikinda svo sem hjartabilunar og/eða öndunarerfiðleika og/eða bráðrar sýkingar eða bólgusjúkdóma.

Meðferð við hvikulli hjartaöng eða hjartadrepi án ST-hækkunar hjá fullorðnum þar sem ekki er mælt með bráðri (< 120 mín.) kransæðavíkkun (PCI) (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Meðferð við hjartadrepi með ST-hækkun hjá fullorðnum sem fá meðferð með segaleysandi lyfjum eða sem í upphafi eiga ekki að fá neina aðra meðferð til að opna fyrir blóðflæðið.

Meðferð hjá fullorðnum við bráðum, sjálfsprottnum blóðsega í grunnlægum bláæðum í fótum sem veldur einkennum án samhliða blóðsega í djúpum bláæðum (sjá kafla 4.2 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar
Sjúklingar sem gangast undir stóra bæklunarskurðaðgerð eða aðgerð í kviðarholi
Ráðlagður skammtur af fondaparinux er 2,5 mg einu sinni á dag gefinn eftir skurðaðgerð með inndælingu undir húð.

Upphafsskammtinn á að gefa 6 klst. eftir að skurðaðgerð er lokið að því tilskildu að tekist hafi að stöðva blæðingu.

Meðferðinni skal haldið áfram þar til hættan á bláæðasegareki hefur minnkað, venjulega þar til sjúklingur er rólfær, a.m.k. 5 til 9 dögum eftir skurðaðgerð. Reynslan hefur sýnt að hættan á

bláæðasegareki er til staðar lengur en 9 dögum eftir skurðaðgerð hjá sjúklingum sem fara í mjaðmarbrotsaðgerðir. Hjá þessum sjúklingum skal íhuga lengri forvarnarmeðferð með fondaparinux í allt að 24 daga til viðbótar (sjá kafla 5.1).

Sjúklingar í lyfjameðferð sem eru í verulegri hættu á að fá segarek samkvæmt einstaklingsbundnu áhættumati
Ráðlagður skammtur af fondaparinux er 2,5 mg einu sinni á dag gefinn með inndælingu undir húð. Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum í lyfjameðferð var meðferðarlengd 6-14 dagar (sjá kafla 5.1).

Meðferð við hvikulli hjartaöng/hjartadrepi án ST-hækkunar
Ráðlagður skammtur af fondaparinux er 2,5 mg einu sinni á dag, gefinn með inndælingu undir húð. Meðferðina skal hefja svo fljótt sem auðið er eftir greiningu og henni haldið áfram í allt að 8 daga að hámarki, eða fram að útskrift af sjúkrahúsi ef það verður fyrr.

Ef sjúklingur á að gangast undir kransæðavíkkun (PCI) skal gefa ósundurgreint heparín (unfractionated heparin), samkvæmt hefðbundnu verklagi, meðan á kransæðavíkkun stendur og hafa í huga mögulega hættu á blæðingum hjá sjúklingnum, m.a. með tilliti til þess hversu langt er síðan hann fékk síðasta skammt af fondaparinux (sjá kafla 4.4). Eftir að slíður er fjarlægt skal meta klínískt hvenær hefja á gjöf fondaparinux undir húð að nýju. Í klínísku lykilrannsókninni á hvikulli hjartaöng/drepi í hjartavöðva án ST-hækkunar var meðferð með fondaparinux ekki hafin að nýju fyrr en í fyrsta lagi 2 klukkustundum eftir að að slíðrið var fjarlægt.

Meðferð við hjartadrepi með ST-hækkun
Ráðlagður skammtur af fondaparinux er 2,5 mg einu sinni á dag. Fyrsti skammturinn af fondaparinux er gefinn í æð og eftir það eru skammtarnir gefnir með inndælingu undir húð. Hefja skal meðferð svo fljótt sem auðið er eftir greiningu og henni haldið áfram í allt að 8 daga að hámarki, eða fram að útskrift af sjúkrahúsi ef það verður fyrr.

Ef sjúklingur á að gangast undir kransæðavíkkun sem ekki er bráð skal gefa ósundurgreint heparín samkvæmt hefðbundnu verklagi meðan á kransæðavíkkun stendur og hafa í huga mögulega hættu á blæðingum hjá sjúklingnum, m.a. með tilliti til þess hversu langt er síðan hann fékk síðasta skammt af fondaparinux (sjá kafla 4.4). Eftir að slíður er fjarlægt skal meta klínískt hvenær hefja á gjöf fondaparinux undir húð að nýju. Í klínísku lykilrannsókninni á drepi í hjartavöðva með ST-hækkun var meðferð með fondaparinux ekki hafin að nýju fyrr en í fyrsta lagi 3 klukkustundum eftir að slíðrið var fjarlægt.

- *Sjúklingar sem eiga að gangast undir hjáveituaðgerð á kransæðum (CABG)*
  Hjá sjúklingum með hjartadrep með ST-hækkun eða hvikula hjartaöng/hjartadrep án ST-hækkunar, sem eiga að gangast undir hjáveituaðgerð á kransæðum (CABG), skal ekki gefa fondaparinux í 24 klukkustundir fyrir aðgerð ef mögulegt er og hefja má gjöf að nýju 48 klukkustundum eftir aðgerð.

Meðferð við blóðsega í grunnlægum bláæðum
Ráðlagður skammtur af fondaparinux er 2,5 mg einu sinni á dag, gefinn með inndælingu undir húð. Meðferð með fondaparinux 2,5 mg hentar sjúklingum sem hafa bráðan, einangraðan, sjálfsprottinn blóðsega í grunnlægri bláæð í fótlegg sem veldur einkennum, a.m.k. 5 cm langan og staðfestan með ómskoðun eða annarri hlutlægri aðferð. Meðferð skal hefja eins fljótt og hægt er eftir greiningu og eftir að búið er að útiloka samhliða blóðsega í djúpum bláæðum eða blóðsega í grunnlægri bláæð innan 3 cm frá mótum innanlæris- og lærisbláæða. Meðferð skal haldið áfram í minnst 30 daga og upp í að hámarki 45 daga hjá sjúklingum í verulegri hættu á að fá segarek (sjá kafla 4.4 og 5.1). Hægt er að ráðleggja sjúklingum að sprauta sig sjálfir þegar þeir eru taldir hafa til þess getu og vilja. Læknar skulu gefa skýrar leiðbeiningar um hvernig fara skal að því að sprauta sig sjálfur.

- *Sjúklingar sem eiga að gangast undir aðgerð eða önnur inngrip*
  Við blóðsega í grunnlægum bláæðum hjá sjúklingum sem eiga að gangast undir skurðaðgerð eða önnur inngrip, ætti ef hægt er, ekki að gefa fondaparinux síðustu 24 klst. fyrir aðgerð.

Notkun fondaparinux má hefja aftur a.m.k. 6 klst. eftir aðgerð að því tilskildu að blæðing hafi stöðvast.

<u>*Sérstakir sjúklingahópar*</u>

Til að koma í veg fyrir bláæðasegarek eftir aðgerð
Hjá sjúklingum sem gangast undir skurðaðgerð, skal halda fast við tímasetningu fyrstu inndælingar af fondaparinux hjá sjúklingum ≥ 75 ára, og/eða með líkamsþyngd < 50 kg og/eða með skerta nýrnastarfsemi með kreatínínúthreinsun á bilinu milli 20 til 50 ml/mín.

Ekki skal gefa fyrsta fondaparinux skammtinn fyrr en 6 klst. eftir að skurðaðgerð er lokið. Ekki skal gefa stungulyfið nema blæðing hafi stöðvast (sjá kafla 4.4).

Skert nýrnastarfsemi
- *Til að fyrirbyggja bláæðasegarek* – Ekki skal nota fondaparinux hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun < 20 ml/mín. (sjá kafla 4.3). Minnka skal skammtinn niður í 1,5 mg einu sinni á dag hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun á bilinu 20 til 50 ml/mín. (sjá kafla 4.4 og 5.2). Ekki er þörf á að lækka skammta hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun > 50 ml/mín.).

- *Meðferð við hvikulli hjartaöng/hjartadrepi án ST-hækkunar og hjartadrepi með ST-hækkun* – fondaparinux á ekki að nota hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun < 20 ml/mín. (sjá kafla 4.3). Ekki er þörf á að lækka skammta hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun > 20 ml/mín.

- *Meðferð við blóðsega í grunnlægum bláæðum* - Fondaparinux skal ekki nota hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun < 20 ml/mín. (sjá kafla 4.3). Skammtinn skal lækka niður í 1,5 mg einu sinni á dag hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun á bilinu 20 til 50 ml/mín. (sjá kafla 4.4 og 5.2). Ekki er þörf á að lækka skammta hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun > 50 ml/mín.). Öryggi og verkun 1,5 mg hafa ekki verið rannsökuð (sjá kafla 4.4).

Skert lifrarstarfsemi
- *Til þess að koma í veg fyrir bláæðasegarek* og *meðferð við hvikulli hjartaöng eða hjartadrepi án ST-hækkunar og hjartadrepi með ST-hækkun* – Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi. Hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi skal gæta varúðar við notkun fondaparinux þar sem þessi sjúklingahópur hefur ekki verið rannsakaður (sjá kafla 4.4 og 5.2).

- *Meðferð við blóðsega í grunnlægum bláæðum* - Öryggi og verkun fondaparinux hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi, því er notkun fondaparinux ekki ráðlögð hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

Börn - Ekki er mælt með notkun fondaparinux hjá börnum yngri en 17 ára þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun.

Lág líkamsþyngd
- *Til þess að koma í veg fyrir bláæðasegarek og meðferð við hvikulli hjartaöng eða hjartadrepi án ST-hækkunar og hjartadrepi með ST-hækkun* - Sjúklingar með líkamsþyngd < 50 kg eiga frekar á hættu að fá blæðingar. Brotthvarf fondaparinux minnkar með lækkandi þyngd. Gæta skal varúðar við notkun fondaparinux hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

- *Meðferð við blóðsega í grunnlægum bláæðum* - Öryggi og verkun fondaparinux hjá sjúklingum með líkamsþyngd undir 50 kg hafa ekki verið rannsökuð, því er notkun fondaparinux ekki ráðlögð hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

Lyfjagjöf

- *Gjöf undir húð*
  Fondaparinux er gefið með inndælingu djúpt undir húð á meðan sjúklingurinn liggur útaf. Skipt skal um stungustað á milli vinstri og hægri á framan- og aftanverðri síðu (anterolateral and posterolateral). Til þess að koma í veg fyrir að lyf fari til spillis þegar áfyllta sprautan er notuð skal ekki losa loftbóluna úr sprautunni fyrir inndælingu. Stinga á allri nálinni hornrétt í húðfellingu sem haldið er saman milli þumal- og vísifingurs; húðfellingunni skal haldið saman þangað til inndælingu er lokið.

- *Gjöf í æð (fyrsti skammtur, eingöngu hjá sjúklingum með hjartadrep með ST-hækkun)*
  Lyfið á að gefa í æð um æðalegg sem fyrir er, annað hvort beint eða með því að nota lítinn poka (25 eða 50 ml) af 0,9% saltvatni. Til að forðast að tapa einhverju af lyfinu þegar áfyllt sprauta er notuð á ekki að þrýsta loftbólunni úr sprautunni fyrir inndælingu. Skola skal innrennslisslönguna vel með saltvatni eftir inndælinguna til þess að tryggja að allt lyfið hafi verið gefið. Ef lyfið er gefið í litlum poka skal það gert með innrennsli á 1 til 2 mínútum.

Nánari leiðbeiningar um notkun, meðhöndlun og förgun eru í kafla 6.6.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1
- virk klínískt mikilvæg blæðing
- bráð bakteríu hjartaþelsbólga
- alvarlega skert nýrnastarfsemi skilgreind sem kreatínínúthreinsun < 20 ml/mín.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Fondaparinux má ekki gefa í vöðva.

Blæðing
Fondaparinux skal nota með varúð hjá sjúklingum í aukinni blæðingarhættu, svo sem þeim sem eru með meðfædda eða áunna blæðingarkvilla (t.d. blóðflagnafjölda < 50.000/mm^3), virkan sárasjúkdóm í meltingarvegi og nýlega blæðingu innan höfuðkúpu eða stuttu eftir heila-, mænu- eða augnskurðaðgerð og hjá sérstökum sjúklingahópum eins og lýst er að neðan.

Til þess að fyrirbyggja bláæðasegarek, skal ekki gefa lyf sem geta aukið blæðingarhættu samtímis fondaparinux. Þessi lyf eru m.a. desirúdín, segaleysandi lyf, GP IIb/IIIa viðtaka hemlar, heparín, heparínóíð, eða heparín með lágan mólþunga (LMWH). Þegar nauðsynlegt er, skal gefa vítamín K hemla samhliða meðferðinni samkvæmt upplýsingum í kafla 4.5. Önnur lyf sem hindra samloðun blóðflagna (asetýlsalisýlsýra, dípýridamól, súlfínpýrazón, tíklópídín eða klópídógrel) og bólgueyðandi gigtarlyf skal gefa með varúð. Ef samtímis gjöf er nauðsynleg, þarf nákvæmt eftirlit.

Við meðferð á hvikulli hjartaöng/hjartadrepi án ST-hækkunar og hjartadrepi með ST-hækkun skal nota fondaparinux með varúð hjá sjúklingum sem fá samhliða meðferð með öðrum lyfjum sem auka blæðingarhættu (svo sem GPIIb/IIIa-hemlum og segaleysandi lyfjum).

Meðferð við blóðsega í grunnlægum bláæðum - Gæta skal varúðar við notkun fondaparinux hjá sjúklingum sem eru samhliða í meðferð með öðrum lyfjum sem auka hættu á blæðingum.

Kransæðavíkkun og hætta á blóðsega vegna leiðandi leggs (guiding catheter)
Hjá sjúklingum með hjartadrep með ST-hækkun sem gangast undir bráða kransæðavíkkun, er ekki mælt með notkun fondaparinux fyrir kransæðavíkkun eða meðan á aðgerðinni stendur. Hjá sjúklingum með hvikula hjartaöng/hjartadrep án ST-hækkunar í lífshættu, sem þarfnast bráðrar hjáveituaðgerðar (revascularisation), er heldur ekki mælt með notkun fondaparinux fyrir kransæðavíkkun eða meðan á aðgerðinni stendur. Þetta eru sjúklingar með erfiða eða endurtekna hjartaöng í tengslum við virk ST-frávik, hjartbilun, lífshættulegar hjartsláttartruflanir eða óstöðugt blóðflæði.

Hjá sjúklingum með hvikula hjartaöng/hjartadrep án ST-hækkunar og sjúklingum með hjartdrep með ST-hækkun, sem gangast undir kransæðavíkkun sem ekki er bráð er ekki mælt með að nota fondaparinux sem eina segavarnarlyfið meðan á kransæðavíkkun stendur, vegna aukinnar hættu á blóðsega vegna leiðandi leggs (sjá klínískar rannsóknir í kafla 5.1). Því skal nota viðbótarmeðferð með ósundurgreindu heparíni meðan á kransæðavíkkun sem ekki er bráð stendur, samkvæmt hefðbundnu verklagi (sjá skammta í kafla 4.2).

Sjúklingar með blóðsega í grunnlægum bláæðum
Áður en meðferð með fondaparinux er hafin skal staðfesta að um blóðsega í grunnlægri bláæð meira en 3 cm frá mótum innanlæris- og lærisbláæða sé að ræða og útiloka samhliða blóðsega í djúpum bláæðum með ómskoðun (compression ultrasound) eða hlutlægum aðferðum. Engar upplýsingar liggja fyrir varðandi notkun 2,5 mg af fondaparinux við blóðsega í grunnlægum bláæðum hjá sjúklingum með samhliða blóðsega í djúpum bláæðum eða með blóðsega í grunnlægri bláæð innan við 3 cm frá mótum inanlæris- og lærisbláæða (sjá kafla 4.2 og 5.1).

Öryggi og verkun fondaparinux 2,5 mg hafa ekki verið rannsökuð hjá eftirfarandi hópum: sjúklingum með blóðsega í grunnlægum bláæðum í kjölfar herðimeðferðar (sclerotherapy) eða vegna fylgikvilla í tengslum við æðalegg, sjúklingum með sögu um blóðsega í grunnlægum bláæðum á síðastliðnum 3 mánuðum, sjúklingum með sögu um segarekssjúkdóm í bláæðum á síðastliðnum 6 mánuðum, eða sjúklingum með virkt krabbamein (sjá kafla 4.2 og 5.1).

Mænu- / utanbasts(epidural)deyfing
Hjá sjúklingum sem gangast undir stóra bæklunarskurðaðgerð, er ekki hægt að útiloka utanbasts- eða mænumargúla sem geta leitt til langvarandi eða varanlegrar lömunar þegar fondaparinux er notað samhliða mænu- / utanbastsdeyfingu eða mænuástungu. Hættan á þessum mjög sjaldgæfu kvillum getur verið meiri ef utanbastsholleggir sem eru enn til staðar eftir skurðaðgerð eru notaðir eða við samhliða notkun annarra lyfja sem hafa áhrif á blæðingarstöðvun.

Aldraðir sjúklingar
Aldraðir eru í aukinni blæðingarhættu. Þar sem dregur almennt úr nýrnastarfsemi með aldri, gætu aldraðir sjúklingar sýnt minnkað brotthvarf og aukna útsetningu fyrir fondaparinux (sjá kafla 5.2). Fondaparinux skal notað með varúð hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 4.2).

Lág líkamsþyngd
- *Til að fyrirbyggja bláæðasegarek og við meðferð á hvikulli hjartaöng/hjartadrepi án ST-hækkunar og hjartadrepi með ST-hækkun* - Sjúklingar með líkamsþyngd < 50 kg eru í aukinni blæðingarhættu. Brotthvarf fondaparinux minnkar með lækkandi þyngd. Fondaparinux skal notað með varúð hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2).

- *Meðferð við blóðsega í grunnlægum bláæðum* - Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir varðandi notkun fondaparinux við meðferð blóðsega í grunnlægum bláæðum hjá sjúklingum með líkamsþyngd undir 50 kg. Notkun fondaparinux er því ekki ráðlögð við meðferð gegn blóðsega í grunnlægum bláæðum hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi
Vitað er að fondaparinux er aðallega útskilið um nýru.

- *Til að fyrirbyggja bláæðasegarek* - Sjúklingar með kreatínínúthreinsun < 50 ml/mín. eru í aukinni hættu á blæðingum og bláæðasegareki og skulu meðhöndlaðir með varúð (sjá kafla 4.2, 4.3 og 5.2). Takmarkaðar klínískar upplýsingar eru fyrirliggjandi varðandi sjúklinga með kreatínínúthreinsun minni en 30 ml/mín.

- *Meðferð á hvikulli hjartaöng/hjartadrepi án ST-hækkunar og hjartadrepi með ST-hækkun* - Takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um notkun fondaparinux, 2,5 mg einu sinni á dag, í meðferð við hvikulli hjartaöng/hjartadrepi án ST-hækkunar og hjartadrepi með ST-hækkun, hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun á milli 20 og 30 ml/mín. Því er það læknisins að ákveða hvort ávinningur af meðferðinni vegur þyngra en áhættan (sjá kafla 4.2 og 4.3).

- *Meðferð við blóðsega í grunnlægum blácæðum* - Fondaparinux skal ekki nota hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun < 20 ml/mín. (sjá kafla 4.3). Skammtinn skal lækka niður í 1,5 mg einu sinni á dag hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun á bilinu 20 til 50 ml/mín. (sjá kafla 4.2 og 5.2). Öryggi og verkun 1,5 mg hafa ekki verið rannsökuð.

Alvarlega skert lifrarstarfsemi
- *Til að fyrirbyggja blácæðasegarek og við meðferð á hvikulli hjartaöng/hjartadrepi án ST-hækkunar og hjartadrepi með ST-hækkun* - Ekki þarf að breyta skömmtun fondaparinux. Þó skal gæta varúðar við notkun fondaparinux vegna aukinnar blæðingarhættu vegna skorts á storkuþáttum hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

- *Meðferð við blóðsega í grunnlægum blácæðum* - Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir varðandi notkun fondaparinux við meðferð blóðsega í grunnlægum bláæðum hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi. Notkun fondaparinux er því ekki ráðlögð við meðferð gegn blóðsega í grunnlægum bláæðum hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2).

Sjúklingar með blóðflagnafæð af völdum heparíns
Fondaparinux skal notað með varúð hjá sjúklingum með sögu um blóðflagnafæð af völdum heparíns. Verkun og öryggi fondaparinux hefur ekki verið formlega rannsakað hjá sjúklingum með blóðflagnafæð af völdum heparíns af tegund II. Fondaparinux binst ekki blóðflagnaþætti 4 og hefur yfirleitt ekki víxlsvörun við sermi frá sjúklingum með blóðflagnafæð af völdum heparíns (HIT) af tegund II. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hafa þó borist tilkynningar um blóðflagnafæð af völdum heparíns hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með fondaparinux.

Latex ofnæmi
Nálarhlífin á áfylltu sprautunni getur innihaldið þurrt náttúrulegt latexgúmmí sem hugsanlega getur valdið ofnæmisviðbrögðum hjá einstaklingum sem eru viðkvæmir fyrir latexi.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Blæðingarhætta eykst við samtímis gjöf fondaparinux og lyfja sem geta aukið blæðingarhættu (sjá kafla 4.4).

Engin milliverkun varð við lyfjahvörf fondaparinux við notkun segavarnarlyfja til inntöku (warfarín), lyfja sem hindra samloðun blóðflagna (asetýlsalisýlsýra), bólgueyðandi gigtarlyfja (píroxícam) og dígoxíns. Skammtur fondaparinux (10 mg) í rannsóknum á milliverkunum var hærri en ráðlagður skammtur við samþykktum ábendingum. Fondaparinux hafði hvorki áhrif á virkni warfaríns (INR) né blæðingartíma við meðferð með asetýlsalisýlsýru eða píroxícami, né á lyfjahvörf dígoxíns við stöðuga þéttni.

Eftirfylgnimeðferð með öðru segavarnarlyfi
Ef hefja á eftirfylgnimeðferð með heparíni eða heparíni með lágan mólþunga, skal almenna reglan vera að gefa fyrsta skammtinn einum degi eftir síðustu fondaparinux inndælinguna.

Ef eftirfylgnimeðferð með vítamín K hemli er nauðsynleg, skal meðferð með fondaparinux haldið áfram þar til mæligildinu (INR), sem stefnt var að, hefur verið náð.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga
Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi rannsóknaniðurstöður um notkun fondaparinux á meðgöngu. Dýrarannsóknir eru ófullnægjandi hvað varðar áhrif lyfsins á meðgöngu, fósturvísi-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu vegna takmarkaðrar útsetningar. Fondaparinux á ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Brjóstagjöf
Fondaparinux skilst út í mjólk hjá rottum en ekki er vitað hvort fondaparinux skilst út í brjóstamjólk. Brjóstagjöf er ekki ráðlögð meðan á meðferð með fondaparinux stendur. Þó er ólíklegt að frásog verði hjá barninu vegna inntöku.

Frjósemi
Engar upplýsingar liggja fyrir varðandi áhrif fondaparinux á frjósemi hjá mönnum. Dýrarannsóknir sýna engin áhrif á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Algengustu alvarlegu aukaverkanir sem greint er frá með fondaparinux eru blæðingavandamál (á ýmsum stöðum þ.m.t. mjög sjaldgæf blæðingatilvik innan höfuðkúpu/heila og aftanskinu (retroperitoneal)) og blóðleysi. Gæta skal varúðar við notkun fondaparinux hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu gagnvart blæðingum (sjá kafla 4.4).

Öryggi fondaparinux hefur verið metið hjá:
- 3.595 sjúklingum sem gengust undir stórar bæklunarskurðaðgerðir á fótum og voru meðhöndlaðir í allt að 9 daga (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml og Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 327 sjúklingum sem gengust undir mjaðmarbrotsaðgerð og voru meðhöndlaðir í 3 vikur eftir upprunalega forvarnarmeðferð í 1 viku (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml og Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 1.407 sjúklingum sem gengust undir aðgerðir í kviðarholi og fengu meðferð í allt að 9 daga (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml og Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 425 sjúklingum á lyfjameðferð sem eiga á hættu á að fá segarek og voru meðhöndlaðir í allt að 14 daga (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml og Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 10.057 sjúklingum sem fengu meðferð við hvikulli hjartaöng eða hjartadrepi án ST-hækkunar í bráðakransæðaheilkenni (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 6.036 sjúklingum sem fengu meðferð við hjartadrepi með ST-hækkun í bráðakransæðaheilkenni (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 2.517 sjúklingum sem fengu meðferð við segareki í bláæðum (VTE) og meðferð með fondaparinux í að meðaltali 7 daga (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml og Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Þessar aukaverkanir skal túlka m.t.t. skurðaðgerðar og lyfjameðferðar. Þær aukaverkanir sem skráðar voru við notkun vegna bráðakransæðaheilkennis samræmast þeim aukaverkunum sem fram komu við fyrirbyggjandi meðferð gegn bláæðasegareki.

Aukaverkanir eru flokkaðar hér að neðan eftir líffæraflokki og tíðni. Tíðni er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar (≥ 1/10); algengar (≥ 1/100 til < 1/10); sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100); mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000).

MedDRA flokkun eftir líffærum	**Algengar (≥ 1/100, < 1/10)**	**Sjaldgæfar (≥ 1/1.000, < 1/100)**	**Mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000, < 1/1.000)**
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			Sýkingar í sári eftir aðgerð
Blóð og eitlar	Blóðleysi, blæðing eftir aðgerð, blæðing frá legi/leggöngum*, blóðspýting, blóð í þvagi, margúll, blæðing frá tannholdi, purpuri, blóðnasir, blæðing í meltingarvegi, liðblæðing*, augnblæðing*, mar*	Blóðflagnafæð, blóðflagnafjölgun, óeðlilegar blóðflögur, storknunarvandamál	Aftanskinublæðing*, blæðing í lifur, blæðing innan höfuðkúpu/heila*
Ónæmiskerfi			Ofnæmisviðbrögð (m.a. hefur örsjaldan verið greint frá ofsabjúgi, bráðaofnæmislíkum-/bráðaofnæmisviðbrögðum)
Efnaskipti og næring			Lág kalíumþéttni í blóði, aukning köfnunarefnis sem ekki er frá próteinum (Npn)[1*]
Taugakerfi		Höfuðverkur	Kvíði, rugl, sundl, svefndrungi, svimi
Æðar			Lágþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Mæði	Hósti
Meltingarfæri		Ógleði, uppköst	Kviðverkir, meltingartruflanir, magabólgur, hægðatregða, niðurgangur
Lifur og gall		Óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófum, hækkun lifrarensíma	Gallrauðadreyri

MedDRA flokkun eftir líffærum	Algengar (≥ 1/100, < 1/10)	Sjaldgæfar (≥ 1/1.000, < 1/100)	Mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Húð og undirhúð		Útbrot með roða, kláði	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Bjúgur, bjúgur í útlimum, verkur, hiti, verkur fyrir bjósti, vætlar úr sárum	Viðbrögð á stungustað, verkir í fótum, þreyta, andlitsroði, yfirlið, hitakóf, kynfærabjúgur

(1) Npn stendur fyrir non-protein-nitrogen, svo sem þvagefni, þvagsýru, amínósýru o.s.frv.
** Aukaverkanir komu fram við hærri skammta: 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml og 10 mg/0,8 ml.*

Arixtra 2,5 mg/0.5 ml
Blæðingar voru algeng skráð aukaverkun hjá sjúklingum með hvikula hjartaöng/hjartadrep án ST-hækkunar og hjartadrep með ST-hækkun. Tíðni skilgreindra meiriháttar blæðinga var 2,1% (fondaparinux) á móti 4,1% (enoxaparín) allt að og að meðtöldum degi 9 í III. stigs rannsókninni á hvikulli hjartaöng/hjartadrepi án ST-hækkunar og tíðni skilgreindra alvarlegra blæðinga samkvæmt breyttum TIMI-skilyrðum (Thrombolysis in Myocardial Infarction) var 1,1% (fondaparinux) á móti 1,4% (samanburðarhópur [ósundurgreint heparín/lyfleysa]) allt að og að meðtöldum degi 9 í III. stigs rannsókninni á hjartadrepi með ST-hækkun.

Í III. stigs rannsókninni á hvikulli hjartaöng/hjartadrepi án ST-hækkunar voru algengustu skráðu aukaverkanirnar fyrir utan blæðingar (skráðar hjá a.m.k. 1% einstaklinga á fondaparinux), höfuðverkur, brjóstverkur og gáttatif.

Í III. stigs rannsókninni á sjúklingum með hjartadrep með ST-hækkun voru algengustu skráðu aukaverkanirnar fyrir utan blæðingar (skráðar hjá a.m.k. 1% einstaklinga á fondaparinux), gáttatif, hiti, brjóstverkur, höfuðverkur, sleglahraðsláttur, uppköst og lágur blóðþrýstingur.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu
Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Fondaparinuxskammtar yfir ráðlögðum mörkum geta valdið aukinni blæðingarhættu. Ekkert mótefni gegn fondaparinux er þekkt.

Við ofskömmtun í tengslum við blæðingarfylgikvilla á að hætta meðferð og leita að frumorsök. Hefja skal viðeigandi meðferð svo sem stöðva blæðingu með skurðaðgerð, blóðskipti, gjöf fersks plasma og plasmaskipti (plasmapheresis).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Segavarnarlyf.
ATC flokkun: B01AX05.

Lyfhrif

Fondaparinux er samtengdur og sértækur hemill virkjaðs X-þáttar (Xa). Segavarnarvirkni fondaparinux er afleiðing sértækrar hömlunar andtrombíns III (ATIII) á storkuþætti Xa. Með því að bindast ATIII sértækt eflir fondaparinux (um 300 falt) eðlilega hlutleysingu ATIII á storkuþætti Xa. Hlutleysing storkuþáttar Xa truflar keðjuverkun blóðstorknunar og hamlar bæði trombínmyndun og blóðsegamyndun. Fondaparinux gerir trombín (virkjaður þáttur II) ekki óvirkt og hefur engin áhrif á blóðflögur.

Við skammtinn 2,5 mg hefur fondaparinux ekki áhrif á hefðbundin storkupróf svo sem próf fyrir virkjuðum hluttrombóplastíntíma (aPTT), virkjuðum blóðstorknunartíma (ACT) eða prótrombíntíma (PT)/International Normalised Ratio (INR) í plasma né blæðingartíma eða fíbrínsundrunarvirkni. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hafa þó borist tilkynningar um lengingu á aPTT.

Fondaparinux hefur yfirleitt ekki víxlsvörun við sermi frá sjúklingum með blóðflagnafæð af völdum heparíns. Eftir markaðssetningu lyfsins hefur þó verið tilkynnt um blóðflagnafæð af völdum heparíns í mjög sjaldgæfum tilvikum hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með fondaparinux.

Klínískar rannsóknir

Til þess að koma í veg fyrir bláæðasegarek (VTE) hjá sjúklingum sem gangast undir stórar bæklunarskurðaðgerðir á fótum og eru meðhöndlaðir í allt að 9 daga
Klínískri rannsóknaráætlun fyrir fondaparinux var ætlað að sýna fram á virkni fondaparinux við að koma í veg fyrir bláæðasegarek (VTE), þ.e. nærlægan og fjarlægan blóðsega í djúpum bláæðum (DVT) og lungnasegarek (PE), hjá sjúklingum sem gangast undir stórar bæklunarskurðaðgerðir á fótum, svo sem við mjaðmarbrot, stórar hné- eða mjaðmarskiptaskurðaðgerðir. Fleiri en 8.000 sjúklingar (mjaðmarbrot – 1.711, mjaðmarskipti – 5.829, stórar hnéskurðaðgerðir – 1.367) voru rannsakaðir í II. og III. stigs klínískum samanburðarrannsóknum. Fondaparinux 2,5 mg einu sinni á dag hafið 6-8 klst. eftir aðgerð var borið saman við enoxaparín 40 mg einu sinni á dag gefið fyrst 12 klst. fyrir aðgerð, eða 30 mg tvisvar sinnum á dag gefið fyrst 12-24 klst. eftir aðgerð.

Í safngreiningu á þessum rannsóknum var ráðlögð skammtaáætlun fyrir fondaparinux, í samanburði við enoxaparín, tengd marktækri lækkun á tíðni bláæðasegareks (54% [95% CI, 44%; 63%]) allt að 11 dögum eftir aðgerð burtséð frá tegund skurðaðgerða. Stærstur hluti lokagreininganna (end point events) voru aðallega blóðsegar í fjarlægum æðum útlima (distal DNT) sem fundust með fyrirfram ákveðinni bláæðamyndatöku, en tíðni blóðsega í nærlægum æðum (proximal DVT) var einnig marktækt lægri. Tíðni bláæðasegareks með einkennum þ.á m. lungnasegareks var ekki marktækt mismunandi milli meðferðarhópanna.

Í rannsóknum með samanburði við enoxaparín 40 mg gefið einu sinni á dag og gefið fyrst 12 klst. fyrir skurðaðgerð, sáust miklar blæðingar hjá 2,8% af sjúklingunum á ráðlögðum skömmtum af fondaparinux, samanborið við 2,6% á enoxaparíni.

Til þess að koma í veg fyrir bláæðasegarek (VTE) hjá sjúklingum sem gangast undir skurðaðgerðir vegna mjaðmarbrots, og eru meðhöndlaðir í allt að 24 daga eftir upphaflega forvarnarmeðferð í 1 viku
Í slembiraðaðri tvíblindri klíniskri rannsókn voru 737 sjúklingar meðhöndlaðir með fondaparinux 2,5 mg einu sinni á dag í 7 +/- 1 dag eftir mjaðmarbrotsaðgerð. Við lok þessa tímabils var 656 sjúklingum slembiraðað á meðferð með fondaparinux 2,5 mg einu sinni á dag eða lyfleysu í 21 +/- 2 daga til viðbótar. Marktæk lækkun á heildartíðni bláæðasegareks kom fram við notkun fondaparinux samanborið við lyfleysu [3 sjúklingar (1,4%) á móti 77 sjúklingum (35%)]. Meirihluti (70/80) skráðu bláæðasegarekana voru einkennalaus tilfelli af blóðsega í djúpum bláæðum (DVT) sem greindir voru með bláæðamyndatöku. Fondaparinux lækkaði einnig marktækt tíðni bláæðasegareks með einkennum (DVT og/eða PE) [1 (0,3%) á móti 9 (2,7%) sjúklingar] þar með talin tvö lungnasegarekstilfelli sem greint var frá í lyfleysuhópnum og voru banvæn. Alvarlegar blæðingar, allar við aðgerðarstað og engin banvæn, sáust hjá 8 sjúklingum (2,4%) sem meðhöndlaðir voru með fondaparinux 2,5 mg miðað við 2 (0,6%) á lyfleysu.

Til þess að koma í veg fyrir bláæðasegarek (VTE) hjá sjúklingum sem gangast undir aðgerðir í kviðarholi og eru álitnir í verulegri hættu á að fá bláæðasegarekskvilla, svo sem sjúklingar sem gangast undir aðgerðir í kviðarholi vegna krabbameins
Í tvíblindri klínískri rannsókn var 2.927 sjúklingum slembiraðað til að fá meðferð með fondaparinux 2,5 mg einu sinni á dag eða dalteparin 5000 a.e. einu sinni á dag, með einni 2500 a.e. inndælingu fyrir aðgerð og fyrstu inndælingu eftir aðgerð 2500 a.e., í 7 ±2 daga. Helstu aðgerðarstaðir voru görn/endaþarmur, magi, lifur, gallblöðrunám eða aðrar aðgerðir á gallblöðru. Sextíu og níu prósent sjúklinga gengust undir aðgerðir vegna krabbameins. Sjúklingar sem gengust undir þvagfæraaðgerðir (aðrar en nýrnaaðgerðir) eða kvensjúkdómafræðilegar aðgerðir, kviðarholsspeglun eða æðaaðgerðir voru ekki teknir með í rannsóknina.

Í þessari rannsókn var heildartíðni bláæðasegareks 4,6% (47/1027) með fondaparinux, samanborið við 6,1% (62/1021) með dalteparin: lækkun hlutfallstölu (odds ratio) [95%CI] = -25,8% [-49,7%, 9,5%]. Mismunurinn á heildartíðni bláæðasegareks á milli meðferðarhópanna, sem var ekki tölfræðilega marktækur, var aðallega vegna lækkunar á einkennalausu útlægu segareki í djúpum bláæðum. Tíðni segareks í djúpum bláæðum með einkennum var svipuð í báðum meðferðarhópum: 6 sjúklingar (0,4%) í fondaparinux hópnum samanborðið við 5 sjúklinga (0,3%) í dalteparin hópnum. Í stóra undirhópnum, sjúklingum sem gengust undir aðgerðir vegna krabbameins (69% allra sjúklinganna) var tíðni bláæðasegareks 4,7% í fondaparinux hópnum samanborið við 7,7% í dalteparin hópnum.

Mikil blæðing kom fram hjá 3,4% sjúklinga í fondparinux hópnum og hjá 2,4% í dalteparin hópnum.

Til þess að koma í veg fyrir bláæðasegarek (VTE) hjá sjúklingum á lyfjameðferð sem eru í verulegri hættu á að fá segarekskvilla vegna skertrar hreyfigetu við bráð veikindi
Í slembiraðaðri tvíblindri klínískri rannsókn fengu 839 sjúklingar meðferð með fondaparinux 2,5 mg einu sinni á dag eða lyfleysu í 6 til 14 daga. Þessi rannsókn náði til bráðveikra sjúklinga á lyfjameðferð, á aldrinum ≥ 60 ára, sem gert var ráð fyrir að yrðu rúmfastir í að minnsta kosti fjóra daga og lagðir inn á sjúkrahús vegna hjartabilunar af NYHA flokki III/IV og/eða bráðs öndunarfærasjúkdóms og/eða bráðrar sýkingar eða bólgusjúkdóms. Fondaparinux dró marktækt úr heildartíðni bláæðasegareks borið saman við lyfleysu [18 sjúklingar (5,6%) á móti 34 sjúklingum (10,5%)]. Meirihluti tilvika var einkennalaust útlægt segarek í djúpum bláæðum. Fondaparinux dró einnig marktækt úr tíðni banvæns lungnasegareks [0 sjúklingar (0,0%) á móti 5 sjúklingum (1,2%)]. Meiriháttar blæðingar komu fram hjá 1 sjúklingi (0,2%) í hvorum hóp.

Meðferð á hvikulli hjartaöng eða hjartadrepi án ST-hækkunar
OASIS 5 var tvíblind, slembiröðuð jafngildisrannsókn á 2,5 mg af fondaparinux undir húð, einu sinni á dag, í samanburði við 1 mg/kg af enoxaparíni undir húð, tvisvar á dag, hjá u.þ.b. 20.000 sjúklingum með hvikula hjartaöng eða hjartadrep án ST-hækkunar. Allir sjúklingarnir fengu hefðbundna lyfjameðferð við hvikulli hjartaöng/hjartadrepi án ST-hækkunar, 34% gengust undir kransæðavíkkun og 9% gengust undir hjáveituaðgerð á kransæðum. Meðaltímalengd meðferðar var 5,5 dagar í fondaparinux-hópnum og 5,2 dagar í enoxaparín-hópnum. Ef sjúklingar fóru í kransæðavíkkun fengu þeir annað hvort fondaparinux í æð (sjúklingar á fondaparinux) eða ósundurgreint heparín í æð í samræmi við líkamsþyngd (sjúklingar á enoxaparíni) sem stuðningsmeðferð, með hliðsjón af því hversu langur tími var liðinn frá síðasta skammti undir húð og áætlaðri notkun GP IIb/IIIa-hemils. Meðalaldur sjúklinganna var 67 ár og u.þ.b. 60% voru a.m.k. 65 ára. Um það bil 40% sjúklinga höfðu væga (kreatínínúthreinsun ≥ 50 til < 80 ml/mín.) og u.þ.b. 17% miðlungsmikla (kreatínínúthreinsun ≥ 30 til < 50 ml/mín.) skerðingu á nýrnastarfsemi.

Skilgreindur meginendapunktur var samsettur úr dauðsföllum, hjartadrepi og endurtekinni blóðþurrð innan 9 daga frá slembiröðun. Af sjúklingunum í fondaparinux-hópnum voru 5,8% sem höfðu orðið fyrir einhverju af þessu á degi 9 í samanburði við 5,7% af sjúklingum í enoxaparínmeðferð (áhættuhlutfall 1,01, 95% öryggismörk, 0,90, 1,13, einhliða jafngildi (non-inferiority) p-gildi = 0,003).

Á degi 30 hafði dregið marktækt úr dánartíðni af öllum orsökum, úr 3,5% fyrir enoxaparín í 2,9% fyrir fondaparinux (áhættuhlutfall 0,83, 95% öryggismörk, 0,71;0,97, p = 0,02). Enginn tölfræðilegur munur var á áhrifum fondaparinux og enoxaparíns á tíðni hjartadreps og endurtekinnar blóðþurrðar.

Á degi 9 var tíðni meiriháttar blæðinga 2,1% fyrir fondaparinux og 4,1% fyrir enoxaparín (áhættuhlutfall 0,52, 95% öryggismörk, 0,44;0,61, p < 0,001).

Niðurstöður varðandi verkun og áhrif á verulegar blæðingar voru sambærilegar hjá öllum fyrirframskilgreindum undirhópum, svo sem öldruðum, sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, tegund lyfs sem notuð var samhliða til að hindra samloðun blóðflagna (aspirín, tíenópýridín eða GP IIb/IIIa-hemlar).

Hjá undirhópi sjúklinga sem fékk meðferð með fondaparinux eða enoxaparíni og gekkst undir kransæðavíkkun komu fram dauðsföll/hjartadrep/endurtekin blóðþurrð hjá 8,8% sjúklinga sem fengu fondaparinux og 8,2% sjúklinga sem fengu enoxaparín, innan 9 daga frá slembiröðun (áhættuhlutfall 1,08, 95% öryggismörk, 0,92;1,27). Í þessum undirhópi var tíðni meiriháttar blæðinga á degi 9, 2,2% fyrir fondaparinux og 5,0% fyrir enoxaparín (áhættuhlutfall 0,43, 95% öryggismörk 0,33;0,57). Hjá einstaklingum sem gengust undir kransæðavíkkun var tíðni blóðsega vegna leiðandi leggs 1% hjá þeim sem fengu fondaparinux en 0,3% hjá þeim sem fengu enoxaparin.

Meðferð á hvikulli hjartaöng eða hjartadrepi án ST-hækkunar hjá sjúklingum sem gengust í kjölfarið undir kransæðavíkkun með viðbótarmeðferð með ósundurgreindu heparíni

Í rannsókn hjá 3.235 sjúklingum með hvikula hjartaöng/hjartadrep án ST-hækkunar í verulegri áhættu, sem áttu að fara í æðamyndatöku og fengu þekkta (open label) meðferð með fondaparinuxi (OASIS 8/FUTURA), var sjúklingunum 2.026 sem áttu að fara í kransæðavíkkun slembiraðað til að fá aðra af tveimur tvíblindum meðferðaráætlunum fyrir viðbótarmeðferð með ósundurgreindu heparíni. Allir sjúklingar sem skráðir voru til þátttöku fengu 2,5 mg af fondaparinuxi undir húð, einu sinni á dag í allt að 8 daga, eða þar til þeir voru útskrifaðir af sjúkrahúsi. Eftir slembiröðun fengu sjúklingarnir meðferð annað hvort með „lágum skammti“ af ósundurgreindu heparíni (50 e./kg óháð því hvort nota ætti GPIIb/IIIa; óháð virkjuðum storknunartíma (non-ACT guided)), eða „hefðbundnum skammti“ af ósundurgreindu heparíni (engin notkun GPIIb/IIIa: 85 e./kg, skv. virkjuðum storknunartíma (ACT guided); áætluð notkun GPIIb/IIIa: 60 e./kg, skv. virkjuðum storknunartíma) rétt áður en kransæðavíkkun var hafin.

Einkenni í upphafi og lengd meðferðar með fondaprinuxi voru sambærileg hjá báðum hópunum sem fengu ósundurgreint heparín. Hjá einstaklingum sem slembiraðað var á „hefðbundinn skammt“ af ósundurgreindu heparíni eða „lágan skammt“ af hepapríni var miðgildi skammta af ósundurgreindu heparíni 85 e./kg og 50 e./kg, í hvoru tilviki fyrir sig.

Meginniðurstaðan var samsett af blæðingum við kransæðavíkkun (skilgreint sem tími frá slembiröðun og þar til 48 klst. eftir kransæðavíkkun) sem metnar voru sem meiriháttar eða minniháttar (peri-PCI adjudicated major or minor bleeding), eða meiriháttar fylgikvillum á íkomustað.

Niðurstöður	Tíðni		Líkindahlutfall[1] (95%CI)	p-gildi
	Lágur skammtur af ósundurgr. heparíni N = 1.024	Hefðbundinn skammtur af ósundurgr. heparíni N = 1.002		
Meginniðurstaða Meiriháttar eða minniháttar blæðing við kransæðavíkkun, eða meiriháttar fylgikvillar á íkomustað	4,7%	5,8%	0,80 (0,54, 1,19)	0,267
Önnur niðurstaða Meiriháttar blæðing við kransæðavíkkun	1,4%	1,2%	1,14 (0,53, 2,49)	0,734
Minniháttar blæðing við kransæðavíkkun	0,7%	1,7%	0,40 (0,16, 0,97)	0,042
Meiriháttar fylgikvillar á íkomustað	3,2%	4,3%	0,74 (0,47, 1,18)	0,207
Meiriháttar blæðing eða dauðsfall við kransæðavíkkun, MI eða TVR á degi 30	5,8%	3,9%	1,51 (1,0, 2,28)	0,051
Dauðsfall, MI eða TVR á degi 30	4,5%	2,9%	1,58 (0,98, 2,53)	0,059

1: Líkindahlutfall: lágur skammtur/hefðbundinn skammtur
Ath.: MI - hjartadrep. TVR - víkkun markslagæðarinnar (target vessel revascularization)

Tíðni blóðsega vegna leiðandi leggs var 0,1% (1/1.002) hjá sjúklingum sem slembiraðað var á „hefðbundinn skammt“ af ósundurgreindu heparíni og 0,5% hjá sjúklingum sem slembiraðað var á „lágan skammt“ af ósundurgreindu heparíni meðan á kransæðavíkkun stóð.
Fjórir (0,3%) sjúklingar, sem ekki hafði verið slembiraðað, fengu blóðsega í greiningarlegginn við kransæðamyndatökuna. Tólf (0,37%) af sjúklingunum sem skráðir voru til þátttöku fengu blóðsega í slagæðaslíðrið, 7 af þessum tilvikum komu fram við æðamyndatöku og 5 meðan á kransæðavíkkun stóð.

Meðferð á hjartadrepi með ST-hækkun
OASIS 6 var tvíblind, slembiröðuð rannsókn sem gerð var til að meta öryggi og verkun 2,5 mg af fondaparinux einu sinni á dag, í samanburði við hefðbundna meðferð (lyfleysa (47%) eða ósundurgreint heparín (53%)) hjá u.þ.b. 12.000 sjúklingum með hjartadrep með ST-hækkun. Allir sjúklingarnir fengu hefðbundna meðferð við hjartadrepi með ST-hækkun, m.a. bráða kransæðavíkkun (31%), segaleysandi meðferð (45%) eða enga meðferð til að opna fyrir blóðflæðið (24%). 84% sjúklinga, sem fengu meðferð með segavarnarlyfi, fengu meðferð með lyfi sem ekki var sértækt gagnvart fíbríni (aðallega streptókínasa). Meðaltímalengd meðferðar með fondaparinux var 6,2 dagar. Meðalaldur sjúklinganna var 61 ár og u.þ.b. 40% voru a.m.k. 65 ára. U.þ.b. 40% sjúklinga höfðu væga (kreatínínúthreinsun ≥ 50 til < 80 ml/mín.) og 14% miðlungsmikla (kreatínínúthreinsun ≥ 30 til 50 ml/mín.) skerðingu á nýrnastarfsemi.

Skilgreindur meginendapunktur var samsettur úr dauðsföllum og endurteknu hjartadrepi innan 30 daga frá slembiröðun. Tíðni dauðsfalla/endurtekins hjartadreps á deg 30, lækkaði marktækt úr 11,1% fyrir viðmiðunarhópinn í 9,7% fyrir fondaparinux-hópinn (áhættuhlutfall 0,86, 95% öryggismörk, 0,77;0,96, p=0,008). Í fyrirframskilgreinda hlutanum þar sem fondaparinux var borið saman við lyfleysu (þ.e. sjúklingar fengu meðferð með segaleysandi lyfjum sem ekki eru sértæk fyrir fíbríni (77,3%), enga meðferð til að opna fyrir blóðflæðið (22%), fíbrínsértæk lyf (0,3%), bráða kransæðavíkkun (0,4%)) hafði tíðni dauðsfalla/endurtekins hjartadreps á degi 30 lækkað marktækt úr 14% fyrir lyfleysu í 11,3% (áhættuhlutfall 0,80, 95% öryggismörk, 0,69, 0,93, p = 0,003). Í fyrirframskilgreinda hlutanum þar sem fondaparinux var borið saman við ósundurgreint heparín (sjúklingar gengust undir bráða kransæðavíkkun (58,5%), fengu fíbrínsértæk lyf (13%), segaleysandi lyf sem ekki eru sértæk fyrir fíbríni (2,6%) og enga meðferð til að opna fyrir blóðflæðið (25,9%)) greindist enginn tölfræðilega marktækur munur á áhrifum á tíðni dauðsfalla/endurtekins hjartadreps á degi 30, eða 8,3% fyrir fondaparinux á móti 8,7% fyrir ósundurgreint heparín (áhættuhlutfall 0,94, 95% öryggismörk, 0,79, 1,11 p = 0,460). Hins vegar, í þessum hluta, hjá undirhópi sem ábending lyfsins nær til, sem gekkst undir segaleysandi meðferð eða fékk enga meðferð til að opna fyrir

blóðflæðið (þ.e. sjúklingar sem gengust ekki undir bráða kransæðavíkkun) lækkaði tíðni dauðsfalla/endurtekins hjartadreps á degi 30 marktækt úr 14,3% fyrir ósundurgreint heparín í 11,5% fyrir fondaparinux (áhættuhlutfall 0,79, 95% öryggismörk, 0,64, 0,98, p = 0,03).

Fondaparinux dró einnig marktækt úr dánartíðni af öllum orsökum á degi 30, úr 8,9% fyrir viðmiðunarhópinn í 7,8% (áhættuhlutfall 0,87, 95% öryggismörk, 0,77;0,98, p=0,02). Munurinn á dánartíðni var tölfræðilega marktækur í hluta 1 (samanburður við lyfleysu) en ekki í hluta 2 (samanburður við ósundurgreint heparín). Jákvæð áhrif fondaparinux á dánartíðni héldust þar til eftirfylgnitímabilinu lauk á degi 180.

Hjá sjúklingum, þar sem æðar voru opnaðar með segaleysandi lyfi, lækkaði fondaparinux marktækt tíðni dauðsfalla/endurtekins hjartadreps á degi 30, úr 13,6% fyrir viðmiðunarhópinn í 10,9% (áhættuhlutfall 0,79, 95% öryggismörk, 0,68;0,93, p = 0,003). Hjá sjúklingum sem í upphafi gengust ekki undir meðferð til að opna fyrir blóðflæðið lækkaði tíðni dauðsfalla/endurtekins hjartadreps á degi 30, marktækt úr 15% fyrir viðmiðunarhópinn í 12,1% fyrir fondaparinux-hópinn (áhættuhlutfall 0,79, 95% öryggismörk, 0,65;0,97, p = 0,023). Hjá sjúklingum sem gengust undir bráða kransæðavíkkun var ekki tölfræðilega marktækur munur á tíðni dauðsfalla /endurtekins hjartadreps á degi 30 á milli hópanna tveggja [6,0% í fondaparinux-hópnum á móti 4,8% í viðmiðunarhópnum; áhættuhlutfall 1,26, 95% öryggismörk, 0,96, 1,66].

Á degi 9 höfðu 1,1% sjúklinga sem fengu fondaparinux og 1,4% sjúklinga í viðmiðunarhópi fengið alvarlega blæðingu. Hjá sjúklingum sem fengu segavarnarlyf kom alvarleg blæðing fram hjá 1,3% sjúklinga sem fengu fondaparinux og 2,0% úr viðmiðunarhópi. Tíðni alvarlegra blæðinga hjá sjúklingum sem í upphafi gengust ekki undir meðferð til að opna fyrir blóðflæðið, var 1,2% fyrir fondaparinux á móti 1,5% fyrir viðmiðunarhóp. Hjá sjúklingum sem gengust undir bráða kransæðavíkkun var tíðni alvarlegra blæðinga 1,0% fyrir fondaparinux og 0,4% fyrir viðmiðunarhóp.

Hjá einstaklingum sem gengust undir kransæðavíkkun var tíðni blóðsega vegna leiðandi leggs 1,2% hjá þeim sem fengu fondaparinux en 0% hjá viðmiðunareinstaklingum.

Niðurstöður varðandi verkun og áhrif á verulegar blæðingar voru sambærilegar hjá öllum fyrirframskilgreindum undirhópum, svo sem öldruðum, sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, tegund samhliða lyfjameðferðar til hindra samloðun blóðflagna (aspirín, tíenópýridín).

Meðferð hjá sjúklingum með bráðan sjálfsprottinn blóðsega í grunnlægum bláæðum sem veldur einkennum án samhliða blóðsega í djúpum bláæðum (DVT)
Í slembaðri, tvíblindri klínískri rannsókn (CALISTO) tóku þátt 3.002 sjúklingar með bráðan, einangraðan, sjálfsprottinn blóðsega í grunnlægum bláæðum í fótum, a.m.k. 5 cm langan, sem olli einkennum, staðfestan með ómskoðun (compression ultrasonography). Sjúklingar voru ekki teknir með í rannsóknina ef þeir höfðu samhliða blóðsega í djúpum bláæðum eða blóðsega í grunnlægri bláæð innan við 3 cm frá mótum innanlæris- og lærisbláæðar. Sjúklingar voru útilokaðir ef þeir höfðu verulega skerta lifrarstarfsemi, verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.), lágan líkamsþunga (< 50 kg), virkt krabbamein, lungnasegarek með einkennum eða nýlega sögu um blóðsega í djúpum bláæðum/lungnasegarek (< 6 mánuðir) eða blóðsega í grunnlægri bláæð (< 90 dagar), eða blóðsega í grunnlægri bláæð í tengslum við herðimeðferð eða fylgikvilla vegna æðaleggs, eða ef veruleg hætta var á blæðingum.

Sjúklingum var slembiraðað til að fá fondaparinux 2,5 mg einu sinni á dag eða lyfleysu í 45 daga til viðbótar við teygjusokka, verkjalyf og/eða útvortis bólgueyðandi lyf. Eftirfylgni var haldið áfram til dags 77. Þýði rannsóknarinnar var 64% konur, með miðgildi aldurs 58 ár, 4,4% höfðu kreatínínúthreinsun < 50 ml/mín.

Meginniðurstaða um meðferðaráhrif var samsett úr lungnasegareki með einkennum, blóðsega í djúpum bláæðum með einkennum, lengingu blóðsega í grunnlægri bláæð með einkennum, endurkoma blóðsega í grunnlægri bláæð með einkennum, eða dauðsfalli allt að degi 47, lækkaði marktækt úr 5,9% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu, í 0,9% hjá þeim sem fengu fondaparinux 2,5 mg (hlutfallsleg lækkun áhættu: 85,2%; 95% CI, 73,7% til 91,7% [p<0,001]). Tíðni hverrar tegundar blóðsega í

meginniðurstöðunni lækkaði einnig marktækt hjá sjúklingum sem hér segir: lungnasegarek með einkennum [0 (0%) samanborið við 5 (0,3%) (p=0,031)], blóðsegi í djúpum bláæðum með einkennum [3 (0,2%) samanborið við 18 (1,2%); hlutfallsleg lækkun áhættu 83,4% (p<0,001)], lenging blóðsega í grunnlægri bláæð með einkennum [4 (0,3%) samanborið við 51 (3,4%); hlutfallsleg lækkun áhættu 92,2% (p<0,001)], endurkoma blóðsega í grunnlægri bláæð með einkennum [5 (0,3%) samanborið við 24 (1,6%); hlutfallsleg lækkun áhættu 79,2% (p<0,001)].

Dánartíðni var lág og svipuð í meðferðarhópunum með 2 (0,1%) dauðsföll í fondaparinuxhópnum samanborið við 1 dauðsfall (0,1%) í lyfleysuhópnum.

Verkun hélst allt að degi 77 og var sambærileg í öllum fyrirfram skilgreindum undirhópum, þ.m.t. hjá sjúklingum með æðahnúta og sjúklingum með blóðsega í grunnlægri bláæð neðan við hné.

Veruleg blæðing meðan á meðferð stóð kom fram hjá 1 (0,1%) sjúklingi sem fékk fondaparinux og 1 (0,1%) sjúklingi sem fékk lyfleysu. Blæðing sem ekki var veruleg, en af klínískri þýðingu kom fram hjá 5 (0,3%) sjúklingum sem fengu fondaparinux og 8 (0,5%) sjúklingum sem fengu lyfleysu.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog
Eftir skömmtun undir húð frásogast fondaparinux hratt og fullkomlega (heildaraðgengi er 100%). Eftir eina inndælingu 2,5 mg af fondaparinux undir húð hjá ungum heilbrigðum einstaklingum næst hámarksplasmaþéttni (meðalgildi C_{max} = 0,34 mg/l) 2 klst. eftir skömmtun. Helmingur af plasmaþéttni meðalgilda C_{max} náðist 25 mín eftir skömmtun.

Hjá heilbrigðum öldruðum einstaklingum eru lyfjahvörf fondaparinux línuleg á skammtabilinu 2 til 8 mg við gjöf undir húð. Eftir skömmtun einu sinni á dag, undir húð, næst jafnvægi á plasmagildum eftir 3 til 4 daga með 1,3 faldri aukningu á C_{max} og AUC.

Meðaltal (CV%) áætlaðra lyfjahvarfastuðla fyrir fondaparinux við jafnvægi metið hjá sjúklingum sem gengust undir mjaðmaskiptaaðgerð sem fengu fondaparinux 2,5 mg einu sinni á dag er: C_{max} (mg/l) – 0,39 (31%), T_{max} (klst.) – 2.8 (18%) og C_{min} (mg/l) – 0,14 (56%). Hjá sjúklingum með mjaðmarbrot, tengt hækkuðum aldri þeirra, er plasmaþéttni fondaparinux við jafnvægi: C_{max} (mg/l) – 0,50 (32%), C_{min} (mg/l) – 0,19 (58%).

Dreifing
Dreifingarrúmmál fondaparinux er óverulegt (7-11 lítrar). *In vitro*, er fondaparinux mikið og sértækt bundið andtrombín próteinum með skammtaháðri plasmaþéttnibindingu (98,6% til 97,0% á styrkleikabilinu frá 0,5 til 2 mg/l). Fondaparinux binst ekki marktækt öðrum plasmapróteinum, þar með töldum blóðflagnaþætti 4 (PF4).

Þar sem fondaparinux binst ekki marktækt við önnur plasmaprótein en ATIII, er ekki gert ráð fyrir milliverkun við önnur lyf vegna samkeppni um próteinbindingu.

Umbrot
Þótt það sé ekki rannsakað að fullu, eru engar vísbendingar um að fondaparinux umbrotni og nánar tiltekið engar vísbendingar um myndun á virkum umbrotsefnum.

Fondaparinux hamlar ekki CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eða CYP3A4) *in vitro.* Því er ekki talið að fondaparinux milliverki við önnur lyf *in vivo* með hömlum á CYP-tengdu umbroti.

Brotthvarf
Brotthvarfshelmingunartími ($t_{½}$) er um 17 klst. hjá heilbrigðum, ungum einstaklingum og um 21 klst. hjá heilbrigðum, öldruðum einstaklingum. Allt að 64-77% af fondaparinux eru skilin út um nýru sem óbreytt efnasamband.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn - Fondaparinux hefur ekki verið rannsakað hjá þessum hópi sem fyrirbyggjandi gegn bláæðasegareki eða sem meðferð við blóðsega í grunnlægum bláæðum eða bráðum kransæðasjúkdómi (acute coronary syndrome, ACS).

Aldraðir sjúklingar - Nýrnastarfsemi getur minnkað með aldrinum og því getur brotthvarf fondaparinux verið minna hjá öldruðum. Hjá sjúklingum > 75 ára, sem gengust undir bæklunarskurðaðgerð, var áætluð plasmaúthreinsun 1,2 til 1,4 sinnum lægri en hjá sjúklingum < 65 ára.

Skert nýrnastarfsemi - Miðað við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun > 80 ml/mín.) er plasmaúthreinsun 1,2 til 1,4 sinnum minni hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 50 til 80 ml/mín.) og að meðaltali 2 sinnum minni hjá sjúklingum með miðlungsskerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30 til 50 ml/mín.). Við alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.) er plasmaúthreinsun um það bil 5 sinnum minni en við eðlilega nýrnastarfsemi. Tengd gildi fyrir lokahelmingunartíma voru 29 klst. við miðlungsskerðingu og 72 klst. hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi.

Kyn - Ekki greindist munur milli kynja að teknu tilliti til líkamsþyngdar.

Kynþáttur - Munur á lyfjahvörfum milli kynþátta hefur ekki verið almennilega rannsakaður. Rannsóknir sem gerðar voru á asískum (japönskum), heilbrigðum einstaklingum sýndu þó ekki frábrugðið lyfjahvarfasnið í samanburði við hvíta, heilbrigða einstaklinga. Á sama hátt kom ekki fram munur á plasmaúthreinsun milli svartra og hvítra sjúklinga sem fóru í bæklunarskurðaðgerð.

Líkamsþyngd - Plasmaúthreinsun fondaparinux eykst með líkamsþyngd (9% aukning fyrir hver 10 kg).

Skert lifrarstarfsemi - Eftir stakan skammt af fondaparinux undir húð, hjá einstaklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh-flokkur B) minnkaði C_{max} alls (þ.e. bundið og óbundið) um 22% og AUC alls um 39%, borið saman við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi. Lægri plasmaþéttni fondaparinux var vegna minnkaðrar bindingar við ATIII, sem var afleiðing af lægri plasmaþéttni ATIII hjá einstaklingum með skerta lifrarstarfsemi, sem leiddi þar með til aukinnar nýrnaúthreinsunar fondaparinux. Þéttni óbundins fondaparinux er því talin verða óbreytt hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi og því er ekki talin þörf á skammtaaðlögun vegna lyfjahvarfa.

Lyfjahvörf fondaparinux hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

5.3 Forklíniskar upplýsingar

Forklíniskar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðaefni. Dýrarannsóknir eru ófullnægjandi með tilliti til eituráhrifa á æxlun vegna takmarkaðrar útsetningar.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð
Vatn fyrir stungulyf
Saltsýra
Natríumhýdroxíð

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, þar sem rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

Ef fondaparinux natríum er bætt út í lítinn poka af 0,9% saltlausn ætti helst að gefa innrennslið strax, þó er hægt geyma það í allt að 24 klukkustundir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C. Má ekki frjósa.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hólkur úr gleri af gerð I (1 ml) með áfastri nál af stærð 27G x 12,7 mm og lokaður með brómóbútýl eða klóróbútýlgúmmí stimpiltappa.

Arixtra er fáanlegt í pakkningum með 2, 7, 10 og 20 áfylltum sprautum. Til eru tvær gerðir af sprautum:

- sprauta með bláum stimpli og sjálfvirku öryggiskerfi
- sprauta með bláum stimpli og handvirku öryggiskerfi.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Gefa skal stungulyfið undir húð á sama hátt og ef um hefðbundna sprautu væri að ræða. Við gjöf í æð skal lyfið gefið um æðalegg sem fyrir er, annað hvort beint eða með því að nota lítinn poka (25 eða 50 ml) af 0,9% saltvatni.

Stungulyf á að skyggna með tilliti til agna og upplitunar áður en þau eru gefin.

Leiðbeiningar fyrir þá sem sprauta sig sjálfir undir húð er að finna í fylgiseðlinum.

Nálarvarnarkerfi Arixtra áfylltra sprauta er hannað með öryggiskerfi til að verjast nálarstungusárum eftir inndælingar.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. mars 2002
Dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 21. mars 2007

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.

Upplýsingar á íslensku eru á http://www.serlyfjaskra.is.

1. HEITI LYFS

Arixtra 5 mg/0,4 ml stungulyf, lausn, áfyllt sprauta.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver áfyllt sprauta inniheldur 5 mg af fondaparinuxnatríum í 0,4 ml af stungulyfi, lausn.

Hjálparefni með þekkta verkun: Inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti og er því í raun natríumlaust.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.
Lausnin er tær og litlaus eða gulleitur vökvi.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð hjá fullorðnum með bráða segamyndun í djúpum bláæðum og meðferð við bráðu lungnasegareki, nema hjá sjúklingum þar sem blóðflæði er óstöðugt eða sjúklingum sem þurfa að gangast undir segasundrun eða segareksnám úr lungum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar
Ráðlagður skammtur af fondaparinux er 7,5 mg (sjúklingar sem vega ≥ 50, ≤ 100 kg) einu sinni á dag gefinn með inndælingu undir húð. Fyrir sjúklinga sem vega < 50 kg er ráðlagður skammtur 5 mg. Fyrir sjúklinga sem vega > 100 kg er ráðlagður skammtur 10 mg.

Meðferðinni skal haldið áfram í a.m.k. 5 daga og þar til fullnægjandi segavarnarmeðferð til inntöku hefur verið komið á (alþjóðlegt staðlað hlutfall (INR) 2 til 3). Hefja á samhliða segavarnarmeðferð til inntöku eins fljótt og unnt er og venjulega innan 72 klukkustunda. Meðallengd lyfjagjafar í klínískum rannsóknum var 7 dagar og er klínísk reynsla af lyfjagjöf umfram 10 daga takmörkuð.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir sjúklingar - Ekki er þörf á skammtaaðlögun. Hjá sjúklingum ≥ 75 ára á að gæta varúðar við notkun fondaparinux, þar sem nýrnastarfsemi skerðist með aldri (sjá kafla 4.4).

Skert nýrnastarfsemi - Gæta skal varúðar við notkun fondaparinux hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Engin reynsla er hjá undirhópi sjúklinga sem hafa *bæði* mikla líkamsþyngd (> 100 kg) og miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30-50 ml/mín.). Eftir 10 mg dagsskammt í upphafi má íhuga að minnka skammt í 7,5 mg hjá þessum undirhópi, á grundvelli lyfjahvarfalíkans (sjá kafla 4.4).

Fondaparinux ætti ekki að nota hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.) (sjá kafla 4.3).

Skert lifrarstarfsemi - Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi. Hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi skal gæta varúðar við notkun fondaparinux þar sem þessi sjúklingahópur hefur ekki verið rannsakaður (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn - Ekki er mælt með notkun fondaparinux hjá börnum yngri en 17 ára þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Lyfjagjöf
Fondaparinux er gefið með inndælingu djúpt undir húð á meðan sjúklingurinn liggur útaf. Skipt skal um stungustað á milli vinstri og hægri á framan- og aftanverðri síðu (anterolateral and posterolateral). Til þess að koma í veg fyrir að lyf fari til spillis þegar áfyllta sprautan er notuð skal ekki losa loftbóluna úr sprautunni fyrir inndælingu. Stinga á allri nálinni hornrétt í húðfellingu sem haldið er saman milli þumal- og vísifingurs; húðfellingunni skal haldið saman þangað til inndælingu er lokið.

Nánari leiðbeiningar um notkun, meðhöndlun og förgun eru í kafla 6.6.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1
- virk klínískt mikilvæg blæðing
- bráð bakteríu hjartaþelsbólga
- alvarlega skert nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Fondaparinux er einungis ætlað til notkunar undir húð. Ekki gefa það í vöðva.

Takmörkuð reynsla er af meðferð með fondaparinux hjá sjúklingum með óstöðugt blóðflæði og engin reynsla hjá sjúklingum sem þurfa að gangast undir segasundrun, segareksnám eða uppsetningu á holæðarsíu.

Blæðing
Fondaparinux skal nota með varúð hjá sjúklingum í aukinni blæðingarhættu, svo sem þeim sem eru með meðfædda eða áunna blæðingarkvilla (t.d. blóðflagnafjölda < 50.000/mm^3), virkan sárasjúkdóm í meltingarvegi og nýlega blæðingu innan höfuðkúpu eða stuttu eftir heila-, mænu- eða augnskurðaðgerð og hjá sérstökum sjúklingahópum eins og lýst er að neðan.

Eins og við á um önnur segavarnarlyf ætti að gæta varúðar við notkun fondaparinux hjá sjúklingum sem hafa nýlega gengist undir skurðaðgerð (< 3 daga) og blóðrennslisstöðvun vegna skurðaðgerðarinnar hefur aðeins verið staðfest einu sinni.

Lyf sem geta aukið blæðingarhættu skal ekki gefa samtímis fondaparinux. Þessi lyf eru m.a. desirúdín, segaleysandi lyf, GP IIb/IIIa viðtaka hemlar, heparín, heparínóíð, eða heparín með lágan mólþunga (LMWH). Meðan á meðferð við segareki í bláæð stendur skal gefa vítamín K hemla samhliða meðferðinni samkvæmt upplýsingum í kafla 4.5. Önnur lyf sem hindra samloðun blóðflagna (asetýlsalisýlsýra, dípýridamól, súlfínpýrazón, tíklópídín eða klópídógrel) og bólgueyðandi gigtarlyf skal gefa með varúð. Ef samtímis gjöf er nauðsynleg, þarf nákvæmt eftirlit.

Mænu-/utanbasts(epidural)deyfing
Hjá sjúklingum sem fá fondaparinux sem meðferð við segareki í bláæð fremur en í forvarnarskyni á ekki að nota mænu-/utanbastsdeyfingu, komi til skurðaðgerðar.

Aldraðir sjúklingar
Aldraðir eru í aukinni blæðingarhættu. Þar sem dregur almennt úr nýrnastarfsemi með aldri, gætu aldraðir sjúklingar sýnt minnkað brotthvarf og aukna útsetningu fyrir fondaparinux (sjá kafla 5.2). Tíðni blæðinga hjá sjúklingum sem fengu ráðlagðan skammt við meðferð á segamyndun í djúpum bláæðum eða lungnasegareki og voru á aldrinum < 65 ára var 3,0%, 4,5% hjá 65-75 ára og 6,5%

hjá > 75 ára. Samsvarandi tíðni hjá sjúklingum sem fengu ráðlagða skammta af enoxaparíni við meðferð á segamyndun í djúpum bláæðum var 2,5% (< 65 ára), 3,6% (65-75 ára) og 8,3% (> 75 ára), á meðan tíðnin hjá sjúklingum sem fengu ráðlagða skammta af ósundurgreindu heparíni í meðferð á lungnasegareki var 5,5% (< 65 ára), 6,6% (65-75 ára) og 7,4% (> 75 ára). Fondaparinux skal notað með varúð hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 4.2).

Lág líkamsþyngd
Klínísk reynsla er takmörkuð hjá sjúklingum < 50 kg að líkamsþyngd. Gæta skal varúðar við notkun fondaparinux í skömmtum sem nema 5 mg á dag hjá þessum hópi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi
Hætta á blæðingum eykst með aukinni skerðingu á nýrnastarfsemi. Vitað er að fondaparinux útskilst að mestu um nýrun. Tíðni blæðinga hjá sjúklingum sem fá ráðlagða skammta við meðferð á segamyndun í djúpum bláæðum eða lungnasegareki með eðlilega nýrnastarfsemi var 3,0% (34/1132), væga skerðingu á nýrnastarfsemi 4,4% (32/733), miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi 6,6% (21/318) og alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi 14,5% (8/55). Samsvarandi tíðni hjá sjúklingum sem fengu ráðlagða skammta af enoxaparíni við meðferð á segamyndun í djúpum bláæðum var 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) og 11,1% (2/18) og hjá sjúklingum sem fengu ráðlagða skammta af ósundurgreindu heparíni við meðferð á lungnasegareki 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) og 10,7% (3/28).

Ekki má nota fondaparinux við alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.) og ætti að gæta varúðar við notkun þess hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30-50 ml/mín.). Lengd meðferðar ætti ekki að vera umfram það sem metið hefur verið í klínískum rannsóknum (að meðaltali 7 dagar) (sjá kafla 4.2, 4.3 og 5.2).

Engin reynsla er hjá undirhópi sjúklinga sem hafa bæði mikla líkamsþyngd (> 100 kg) og miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30-50 ml/mín.). Gæta skal varúðar við notkun fondaparinux hjá þessum sjúklingum. Eftir 10 mg dagsskammt í upphafi má íhuga að minnka dagsskammt í 7,5 mg, á grundvelli lyfjahvarfalíkans (sjá kafla 4.2).

Alvarlega skert lifrarstarfsemi
Gæta skal varúðar við notkun fondaparinux vegna aukinnar blæðingarhættu vegna skorts á storkuþáttum hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Sjúklingar með blóðflagnafæð af völdum heparíns
Fondaparinux skal notað með varúð hjá sjúklingum með sögu um blóðflagnafæð af völdum heparíns. Verkun og öryggi fondaparinux hefur ekki verið formlega rannsakað hjá sjúklingum með blóðflagnafæð af völdum heparíns af tegund II. Fondaparinux binst ekki blóðflagnaþætti 4 og hefur yfirleitt ekki víxlsvörun við sermi frá sjúklingum með blóðflagnafæð af völdum heparíns (HIT) af tegund II. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hafa þó borist tilkynningar um blóðflagnafæð af völdum heparíns hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með fondaparinux.

Latex ofnæmi
Nálarhlífin á áfylltu sprautunni inniheldur þurrt náttúrulegt latexgúmmí sem hugsanlega getur valdið ofnæmisviðbrögðum hjá einstaklingum sem eru viðkvæmir fyrir latexi.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Blæðingarhætta eykst við samtímis gjöf fondaparinux og lyfja sem geta aukið blæðingarhættu (sjá kafla 4.4).

Engin milliverkun varð við lyfjahvörf fondaparinux við notkun segavarnarlyfja til inntöku (warfarín) í klínískum rannsóknum á fondaparinux; við 10 mg skammtinn sem notaður var í rannsóknum á milliverkunum hafði fondaparinux ekki áhrif á segavarnarvirkni (INR) warfaríns.

Lyf sem hindra samloðun blóðflagna (asetýlsalisýlsýra), bólgueyðandi gigtarlyf (píroxícam) og dígoxín höfðu ekki milliverkanir við lyfjahvörf fondaparinux. Við 10 mg skammtinn sem notaður var í rannsóknum á milliverkunum hafði fondaparinux hvorki áhrif á blæðingartíma við meðferð með asetýlsalisýlsýru eða píroxícami, né á lyfjahvörf dígoxíns við stöðuga þéttni.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga
Engin klínísk gögn liggja fyrir um notkun á meðgöngu. Dýrarannsóknir eru ófullnægjandi hvað varðar áhrif lyfsins á meðgöngu, fósturvísi-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu vegna takmarkaðrar reynslu. Fondaparinux á ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Brjóstagjöf
Fondaparinux skilst út í mjólk hjá rottum en ekki er vitað hvort fondaparinux skilst út í brjóstamjólk. Brjóstagjöf er ekki ráðlögð meðan á meðferð með fondaparinux stendur. Þó er ólíklegt að frásog verði hjá barninu vegna inntöku.

Frjósemi
Engar upplýsingar liggja fyrir varðandi áhrif fondaparinux á frjósemi hjá mönnum. Dýrarannsóknir sýna engin áhrif á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Algengustu alvarlegu aukaverkanir sem greint er frá með fondaparinux eru blæðingavandamál (á ýmsum stöðum þ.m.t. mjög sjaldgæf blæðingatilvik innan höfuðkúpu/heila og aftanskinu (retroperitoneal). Gæta skal varúðar við notkun fondaparinux hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu gagnvart blæðingum (sjá kafla 4.4).

Öryggi fondaparinux hefur verið metið hjá:
- 3.595 sjúklingum sem gengust undir stórar bæklunarskurðaðgerðir á fótum og voru meðhöndlaðir í allt að 9 daga (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml og Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 327 sjúklingum sem gengust undir mjaðmarbrotsaðgerð og voru meðhöndlaðir í 3 vikur eftir upprunalega forvarnarmeðferð í 1 viku (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml og Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 1.407 sjúklingum sem gengust undir aðgerðir í kviðarholi og fengu meðferð í allt að 9 daga (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml og Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 425 sjúklingum á lyfjameðferð sem eiga á hættu á að fá segarek og voru meðhöndlaðir í allt að 14 daga (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml og Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 10.057 sjúklingum sem fengu meðferð við hvikulli hjartaöng eða hjartadrepi án ST-hækkunar í bráðakransæðaheilkenni (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 6.036 sjúklingum sem fengu meðferð við hjartadrepi með ST-hækkun í bráðakransæðaheilkenni (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 2.517 sjúklingum sem fengu meðferð við segareki í bláæðum (VTE) og meðferð með fondaparinux í að meðaltali 7 daga (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml og Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Þessar aukaverkanir skal túlka m.t.t. skurðaðgerðar og lyfjameðferðar. Þær aukaverkanir sem skráðar voru við notkun vegna bráðakransæðaheilkennis samræmast þeim aukaverkunum sem fram komu við fyrirbyggjandi meðferð gegn bláæðasegareki.

Aukaverkanir eru flokkaðar hér að neðan eftir líffæraflokki og tíðni. Tíðni er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar (≥ 1/10); algengar (≥ 1/100 til < 1/10); sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100); mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000).

MedDRA flokkun eftir líffærum	**Algengar (≥ 1/100, < 1/10)**	**Sjaldgæfar (≥ 1/1.000, < 1/100)**	**Mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000, < 1/1.000)**
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			Sýkingar í sári eftir aðgerð
Blóð og eitlar	Blóðleysi, blæðing eftir aðgerð, blæðing frá legi/leggöngum*, blóðspýting, blóð í þvagi, margúll, blæðing frá tannholdi, purpuri, blóðnasir, blæðing í meltingarvegi, liðblæðing*, augnblæðing*, mar*	Blóðflagnafæð, blóðflagnafjölgun, óeðlilegar blóðflögur, storknunarvandamál	Aftanskinublæðing*, blæðing í lifur, blæðing innan höfuðkúpu/heila*
Ónæmiskerfi			Ofnæmisviðbrögð (m.a. hefur örsjaldan verið greint frá ofsabjúgi, bráðaofnæmislíkum-/bráðaofnæmisviðbrögðum)
Efnaskipti og næring			Lág kalíumþéttni í blóði, aukning köfnunarefnis sem ekki er frá próteinum (Npn)[1*]
Taugakerfi		Höfuðverkur	Kvíði, rugl, sundl, svefndrungi, svimi
Æðar			Lágþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Mæði	Hósti
Meltingarfæri		Ógleði, uppköst	Kviðverkir, meltingartruflanir, magabólgur, hægðatregða, niðurgangur
Lifur og gall		Óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófum, hækkun lifrarensíma	Gallrauðadreyri

MedDRA flokkun eftir líffærum	Algengar (≥ 1/100, < 1/10)	Sjaldgæfar (≥ 1/1.000, < 1/100)	Mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Húð og undirhúð		Útbrot með roða, kláði	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Bjúgur, bjúgur í útlimum, verkur, hiti, verkur fyrir bjósti, vætlar úr sárum	Viðbrögð á stungustað, verkir í fótum, þreyta, andlitsroði, yfirlið, hitakóf, kynfærabjúgur

(1) Npn stendur fyrir non-protein-nitrogen, svo sem þvagefni, þvagsýru, amínósýru o.s.frv.
** Aukaverkanir komu fram við hærri skammta: 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml og 10 mg/0,8 ml.*
Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu
Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Fondaparinuxskammtar yfir ráðlögðum mörkum geta valdið aukinni blæðingarhættu.
Ekki er þekkt mótefni fyrir fondaparinux.

Við ofskömmtun í tengslum við blæðingarfylgikvilla á að hætta meðferð og leita að frumorsök. Hefja skal viðeigandi meðferð svo sem stöðva blæðingu með skurðaðgerð, blóðskipti, gjöf fersks plasma og plasmaskipti (plasmapheresis).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Segavarnarlyf.
ATC flokkun: B01AX05.

Lyfhrif

Fondaparinux er samtengdur og sértækur hemill virkjaðs X-þáttar (Xa). Segavarnarvirkni fondaparinux er afleiðing sértækrar hömlunar andtrombín III á storkuþætti Xa. Með því að bindast andtrombíni sértækt eflir fondaparinux (um 300 falt) eðlilega hlutleysingu andtrombíns á storkuþætti Xa. Hlutleysing storkuþáttar Xa truflar keðjuverkun blóðstorknunar og hamlar bæði trombínmyndun og blóðsegamyndun. Fondaparinux gerir trombín (virkjaður þáttur II) ekki óvirkt og hefur engin áhrif á blóðflögur.

Við meðferðarskammta hefur fondaparinux ekki, þannig að það hafi klínískt mikilvægi, áhrif á hefðbundin storkupróf svo sem próf fyrir virkjuðum hluttrombóplastíntíma (aPTT), virkjuðum blóðstorknunartíma (ACT) eða prótrombíntíma (PT)/International Normalised Ratio (INR) í plasma né blæðingartíma eða fíbrínsundrunarvirkni. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hafa þó borist tilkynningar um lengingu á aPTT. Við stærri skammta geta orðið nokkrar breytingar á aPTT. Við 10 mg skammtinn sem notaður var í rannsóknum á milliverkunum hafði fondaparinux ekki marktæk áhrif á blóðstorkuvirkni (INR) warfaríns.

Fondaparinux hefur yfirleitt ekki víxlsvörun við sermi frá sjúklingum með blóðflagnafæð af völdum heparíns. Eftir markaðssetningu lyfsins hefur þó verið tilkynnt um blóðflagnafæð af völdum heparíns í mjög sjaldgæfum tilvikum hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með fondaparinux.

Klínískar rannsóknir

Klínískri rannsóknaráætlun fyrir fondaparinux við meðferð á bláæðasegareki (VTE) var ætlað að sýna fram á virkni fondaparinux við meðferð á segamyndun í djúpum bláæðum (DVT) og lungnasegareki (PE). Yfir 4.874 sjúklingar voru rannsakaðir í II. og III. stigs klínískum samanburðarrannsóknum.

Meðferð við segamyndun í djúpum blæðum
Í slembiraðaðri, tvíblindri, klínískri rannsókn á sjúklingum með staðfesta greiningu á bráðri segamyndun í djúpum bláæðum með einkennum, var fondaparinux 5 mg (líkamsþyngd < 50 kg), 7,5 mg (líkamsþyngd ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) eða 10 mg (líkamsþyngd > 100 kg) gefið undir húð einu sinni á dag borið saman við enoxaparínnatríum 1 mg/kg gefið undir húð tvisvar á dag. Alls fengu 2.192 sjúklingar meðferð; það gilti um báða hópa að sjúklingar voru meðhöndlaðir í a.m.k. 5 daga og allt upp í 26 daga (7 daga að meðaltali). Báðir meðferðarhóparnir fengu meðferð með K-vítamín hemlum og hófst hún yfirleitt innan 72 klukkustunda frá því að rannsóknarlyfið var fyrst gefið og var haldið áfram í 90± 7 daga; skammtar voru aðlagaðir reglulega til að ná fram INR sem nam 2-3. Aðalendapunktur fyrir verkun var samsettur og samanstóð af staðfestu, endurteknu bláæðasegareki með einkennum sem var ekki banvænt og banvænu bláæðasegareki sem tilkynnt var um fram að 97. degi. Það sýndi sig að meðferð með fondaparinux var ekki síðri en með enoxaparíni (3,9% og 4,1% fengu bláæðasegarek, á hvoru lyfi um sig).

Vart varð við meiri háttar blæðingu við upphaf meðferðar hjá 1,1% sjúklinga á fondaparinux samanborið við 1,2% á enoxaparíni.

Meðferð á lungnasegareki
Slembiröðuð, opin, klínísk rannsókn var gerð hjá sjúklingum með brátt lungnasegarek með einkennum. Greiningin var staðfest með hlutlægum rannsóknum (lungnamyndatöku, lungnaæðamyndatöku eða snúningstölvusneiðmynd). Sjúklingar sem þurftu að gangast undir segasundrun eða segareksnám eða fá holæðarsíu voru útilokaðir frá þátttöku. Sjúklingar gætu hafa fengið formeðferð með ósundurgreindu heparíni meðan á skimun stóð, en sjúklingar sem fengu meðferð í meira en 24 klukkustundir með meðferðarskammti af segavarnarlyfi eða sem voru með háþrýsting sem ekki náðist stjórn á voru útilokaðir frá þátttöku. Fondaparinux 5 mg (líkamsþyngd < 50 kg), 7,5 mg (líkamsþyngd ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) eða 10 mg (líkamsþyngd > 100 kg) undir húð einu sinni á dag var borið saman við hleðsluskammt af ósundurgreindu heparíni í æð (5.000 a.e.) sem síðan var fylgt eftir með samfelldu innrennsli í æð sem stillt var þannig að það héldi 1,5-2,5 földu aPTT viðmiðunargildi. Samtals fengu 2.184 sjúklingar meðferð; það gilti um báða hópa að sjúklingar voru meðhöndlaðir í a.m.k. 5 daga og allt upp í 22 daga (7 daga að meðaltali). Báðir meðferðarhóparnir fengu meðferð með K-vítamín hemlum og hófst hún yfirleitt innan 72 klukkustunda frá því að rannsóknarlyfið var fyrst gefið og var haldið áfram í 90 ± 7 daga; skammtar voru aðlagaðir reglulega til að ná fram INR sem nam 2-3. Aðalendapunktur fyrir verkun var samsettur og samanstóð af staðfestu, endurteknu bláæðasegareki með einkennum sem var ekki banvænt og banvænu bláæðasegareki sem tilkynnt var um fram að 97. degi. Það sýndi sig að meðferð með fondaparinux var ekki síðri en með ósundurgreindu heparíni (3,8% og 5,0% fengu bláæðasegarek, á hvoru lyfi um sig).

Vart varð við meiriháttar blæðingu við upphaf meðferðar hjá 1,3% sjúklinga á fondaparinux samanborið við 1,1% á ósundurgreindu heparíni.

Grunnrannsókn á skammtastærðum og lyfjahvörfum fondaparinux hjá börnum með blóðsega í djúpum bláæðum
Í opinni rannsókn var 24 börnum (n=10, aldur 1 til ≤ 5 ára, þyngd á bilinu 8-20 kg; n=7, aldur 6 til ≤ 12 ára, þyngd á bilinu 17-47 kg og n=7, aldur 13 til ≤ 18 ára, þyngd á bilinu 47-130 kg) sem greind voru með blóðsega í bláæðum í upphafi rannsóknarinnar, gefið fondaparinux. Meirihluti sjúklinganna var spænskur/rómanskur (67%) og 58% voru karlkyns. Upphafsskammtur fondaparinux var 0,1 mg/kg, gefinn undir húð einu sinni á dag og skömmtun var aðlöguð til að ná hámarksþéttni af

fondaprinuxnatríum 0,5 til 1 mg/l eftir 4 klst. Miðgildi fyrir lengd meðferðar í þessari rannsókn var 3,5 dagar. Meirihluti sjúklinga (88%) náði markþéttni fyrir fondaparinux 4 klst. eftir fyrsta skammtinn af fondaparinux. Greint var frá blæðingum hjá tveimur sjúklingum meðan á rannsókninni stóð. Einn fékk háþrýstingsheilakvilla ásamt blæðingum innan höfuðkúpu á 5. degi meðferðar sem leiddi til þess að meðferð með fondaparinuxi var hætt. Greint var frá vægum blæðingum í meltingarvegi hjá öðrum sjúklingi á 5. degi meðferðar sem leiddi til þess að meðferð með fondaparinuxi var hætt tímabundið. Ekki er hægt að draga neina ályktun varðandi klíníska verkun í þessari rannsókn sem var án samanburðar.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf fondaparinuxnatríum eru leidd af þéttni fondaparinux í plasma sem er magnákvörðuð með virkni andstorkuþáttar-Xa. Aðeins er hægt að nota fondaparinux til þess að kvarða andstorkuþáttar-Xa-greininguna (alþjóðlegir staðlar heparíns eða heparíns með lágan sameindaþunga (LMWH) eiga ekki við í þessu tilviki). Þar af leiðandi er þéttni fondaparinux gefin upp í milligrömmum (mg).

Frásog
Eftir skömmtun undir húð frásogast fondaparinux hratt og fullkomlega (heildaraðgengi er 100%). Eftir eina inndælingu 2,5 mg af fondaparinux undir húð hjá ungum heilbrigðum einstaklingum næst hámarksplasmaþéttni (meðalgildi C_{max} = 0,34 mg/l) 2 klst. eftir skömmtun. Helmingur af plasmaþéttni meðalgilda C_{max} náðist 25 mín. eftir skömmtun.

Hjá heilbrigðum öldruðum einstaklingum eru lyfjahvörf fondaparinux línuleg á skammtabilinu 2 til 8 mg við gjöf undir húð. Eftir skömmtun einu sinni á dag næst jafnvægi á plasmagildum eftir 3 til 4 daga með 1,3 faldri aukningu á C_{max} og AUC.

Meðaltal (CV%) áætlaðra lyfjahvarfastuðla fyrir fondaparinux við jafnvægi metið hjá sjúklingum sem gengust undir mjaðmaskiptaaðgerð sem fengu fondaparinux 2,5 mg einu sinni á dag er: C_{max} (mg/l) – 0,39 (31%), T_{max} (klst.) – 2.8 (18%) og C_{min} (mg/l) – 0,14 (56%). Hjá sjúklingum með mjaðmarbrot, tengt hækkuðum aldri þeirra, er plasmaþéttni fondaparinux við jafnvægi: C_{max} (mg/l) – 0,50 (32%), C_{min} (mg/l) – 0,19 (58%).

Við meðferð á segamyndun í djúpum bláæðum og lungnasegareki gáfu skammtar sem aðlagaðir voru að líkamsþyngd svipaða útsetningu í öllum þyngdarflokkum hjá sjúklingum sem fengu fondaparinux 5 mg (líkamsþyngd < 50 kg), 7,5 mg (líkamsþyngd 50-100 kg) og 10 mg (líkamsþyngd > 100 kg) einu sinni á dag. Meðaltal (CV%) áætlaðra lyfjahvarfastuðla fyrir fondaparinux við jafnvægi hjá sjúklingum með bláæðasegarek sem fengu ráðlagðan skammt af fondaparinux einu sinni á dag er: C_{max} (mg/l) – 1,41 (23%), T_{max} (klst.) – 2,4 (8%) og C_{min} (mg/l) – 0,52 (45%). Viðeigandi 5. og 95. hundraðsmörk eru 0,97 og 1,92 fyrir C_{max} (mg/l) og 0,24 og 0,95 fyrir C_{min} (mg/l), í þessari röð.

Dreifing
Dreifingarrúmmál fondaparinux er óverulegt (7-11 lítrar). *In vitro*, er fondaparinux mikið og sértækt bundið andtrombín próteinum með skammtaháðri plasmaþéttnibindingu (98,6% til 97,0% á styrkleikabilinu frá 0,5 til 2 mg/l). Fondaparinux binst ekki marktækt öðrum plasmapróteinum, þar með töldum blóðflagnaþætti 4 (PF4).

Þar sem fondaparinux binst ekki marktækt við önnur plasmaprótein en andtrombín, er ekki gert ráð fyrir milliverkun við önnur lyf vegna samkeppni um próteinbindingu.

Umbrot
Þótt það sé ekki fullrannsakað, eru engar vísbendingar um að fondaparinux umbrotni og sérstaklega engar vísbendingar um myndun á virkum umbrotsefnum.

Fondaparinux hamlar ekki CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eða CYP3A4) *in vitro.* Því er ekki talið að fondaparinux milliverki við önnur lyf *in vivo* með hömlum á CYP-tengdu umbroti.

Brotthvarf
Brotthvarfshelmingunartími ($t_{½}$) er um 17 klst. hjá heilbrigðum, ungum einstaklingum og um 21 klst. hjá heilbrigðum, öldruðum einstaklingum. Allt að 64-77% af fondaparinux eru skilin út um nýru sem óbreytt efnasamband.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn - Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir varðandi notkun hjá börnum (sjá kafla 5.1).

Aldraðir sjúklingar - Nýrnastarfsemi getur minnkað með aldrinum og því getur brotthvarf fondaparinux verið minna hjá öldruðum. Hjá sjúklingum > 75 ára sem gengust undir bæklunaraðgerð og fengu fondaparinux 2,5 mg einu sinni á dag var áætluð plasmaúthreinsun 1,2 til 1,4 sinnum lægri en hjá sjúklingum < 65 ára. Svipuð gildi sáust hjá sjúklingum í meðferð við segamyndun í djúpum bláæðum og lungnasegareki.

Skert nýrnastarfsemi - Miðað við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun > 80 ml/mín.) sem gengust undir bæklunaraðgerð og fengu fondaparinux 2,5 mg einu sinni á dag, er plasmaúthreinsun 1,2 til 1,4 sinnum minni hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 50 til 80 ml/mín.) og að meðaltali 2 sinnum minni hjá sjúklingum með miðlungsskerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30 til 50 ml/mín.). Við alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.) er plasmaúthreinsun um það bil 5 sinnum minni en við eðlilega nýrnastarfsemi. Tengd gildi fyrir lokahelmingunartíma voru 29 klst. við miðlungsskerðingu og 72 klst. hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi. Svipuð gildi sáust hjá sjúklingum í meðferð við segamyndun í djúpum bláæðum og lungnasegareki.

Líkamsþyngd - Plasmaúthreinsun fondaparinux eykst með líkamsþyngd (9% aukning fyrir hver 10 kg).

Kyn - Ekki greindist munur milli kynja að teknu tilliti til líkamsþyngdar.

Kynþáttur - Munur á lyfjahvörfum milli kynþátta hefur ekki verið almennilega rannsakaður. Rannsóknir sem gerðar voru á asískum (japönskum), heilbrigðum einstaklingum sýndu þó ekki frábrugðið lyfjahvarfasnið í samanburði við hvíta, heilbrigða einstaklinga. Á sama hátt kom ekki fram munur á plasmaúthreinsun milli svartra og hvítra sjúklinga sem fóru í bæklunarskurðaðgerð.

Skert lifrarstarfsemi - Eftir stakan skammt af fondaparinux undir húð, hjá einstaklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh-flokkur B) minnkaði C_{max} alls (þ.e. bundið og óbundið) um 22% og AUC alls um 39%, borið saman við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi. Lægri plasmaþéttni fondaparinux var vegna minnkaðrar bindingar við ATIII, sem var afleiðing af lægri plasmaþéttni ATIII hjá einstaklingum með skerta lifrarstarfsemi, sem leiddi þar með til aukinnar nýrnaúthreinsunar fondaparinux. Þéttni óbundins fondaparinux er því talin verða óbreytt hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi og því er ekki talin þörf á skammtaaðlögun vegna lyfjahvarfa.

Lyfjahvörf fondaparinux hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

5.3 Forklíniskar upplýsingar

Forklíniskar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi og eiturverkunum á erfðaefni. Rannsóknir á eiturverkunum eftir endurtekna skammta og á æxlun bentu ekki til sérstakrar áhættu en gáfu ekki fullnægjandi upplýsingar um öryggismörk vegna takmarkaðrar útsetningar hjá dýrategundum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð
Vatn fyrir stungulyf
Saltsýra
Natríumhýdroxíð

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, þar sem rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C. Má ekki frjósa.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hólkur úr gleri af gerð I (1 ml) með áfastri nál af stærð 27G x 12,7 mm og lokaður með klóróbútýlgúmmí stimpiltappa.

Arixtra 5 mg/0,4 ml er fáanlegt í pakkningum með 2, 7, 10 og 20 áfylltum sprautum. Til eru tvær gerðir af sprautum:

- sprauta með appelsínugulum stimpli og sjálfvirku öryggiskerfi
- sprauta með appelsínugulum stimpli og handvirku öryggiskerfi.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Gefa skal stungulyfið undir húð á sama hátt og ef um hefðbundna sprautu væri að ræða.

Stungulyf á að skyggna með tilliti til agna og upplitunar áður en þau eru gefin.

Leiðbeiningar fyrir þá sem sprauta sig sjálfir er að finna í fylgiseðlinum.

Arixtra áfylltar sprautur eru hannaðar með nálaröryggiskerfi til að koma í veg fyrir nálarstunguáverka eftir inndælingu.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.
Þetta lyf er eingöngu einnota.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. mars 2002
Dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 21. mars 2007

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.

Upplýsingar á íslensku eru á http://www.serlyfjaskra.is.

1. HEITI LYFS

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml stungulyf, lausn, áfyllt sprauta.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver áfyllt sprauta inniheldur 7,5 mg af fondaparinux natríum í 0,6 ml af stungulyfi, lausn.

Hjálparefni með þekkta verkun: Inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti og er því í raun natríumlaust.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.
Lausnin er tær og litlaus eða gulleitur vökvi.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð hjá fullorðnum með bráða segamyndun í djúpum bláæðum og meðferð við bráðu lungnasegareki, nema hjá sjúklingum þar sem blóðflæði er óstöðugt eða sjúklingum sem þurfa að gangast undir segasundrun eða segareksnám úr lungum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar
Ráðlagður skammtur af fondaparinux er 7,5 mg (sjúklingar sem vega ≥ 50, ≤ 100 kg) einu sinni á dag gefinn með inndælingu undir húð. Fyrir sjúklinga sem vega < 50 kg er ráðlagður skammtur 5 mg. Fyrir sjúklinga sem vega > 100 kg er ráðlagður skammtur 10 mg.

Meðferðinni skal haldið áfram í a.m.k. 5 daga og þar til fullnægjandi segavarnarmeðferð til inntöku hefur verið komið á (alþjóðlegt staðlað hlutfall (INR) 2 til 3). Hefja á samhliða segavarnarmeðferð til inntöku eins fljótt og unnt er og venjulega innan 72 klukkustunda. Meðallengd lyfjagjafar í klínískum rannsóknum var 7 dagar og er klínísk reynsla af lyfjagjöf umfram 10 daga takmörkuð.

<u>*Sérstakir sjúklingahópar*</u>

Aldraðir sjúklingar - Ekki er þörf á skammtaaðlögun. Hjá sjúklingum ≥ 75 ára á að gæta varúðar við notkun fondaparinux, þar sem nýrnastarfsemi skerðist með aldri (sjá kafla 4.4).

Skert nýrnastarfsemi - Gæta skal varúðar við notkun fondaparinux hjá sjúklingum með miðlungs mikla skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Engin reynsla er hjá undirhópi sjúklinga sem hafa bæði mikla líkamsþyngd (> 100 kg) og miðlungs mikla skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30-50 ml/mín.). Eftir 10 mg dagsskammt í upphafi má íhuga að minnka skammt í 7,5 mg hjá þessum undirhópi, á grundvelli lyfjahvarfalíkans (sjá kafla 4.4).

Fondaparinux ætti ekki að nota hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.) (sjá kafla 4.3).

Skert lifrarstarfsemi - Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi. Hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi skal gæta varúðar við notkun fondaparinux þar sem þessi sjúklingahópur hefur ekki verið rannsakaður (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn - Ekki er mælt með notkun fondaparinux hjá börnum yngri en 17 ára þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Lyfjagjöf
Fondaparinux er gefið með inndælingu djúpt undir húð á meðan sjúklingurinn liggur útaf. Skipt skal um stungustað á milli vinstri og hægri á framan- og aftanverðri síðu (anterolateral and posterolateral). Til þess að koma í veg fyrir að lyf fari til spillis þegar áfyllta sprautan er notuð skal ekki losa loftbóluna úr sprautunni fyrir inndælingu. Stinga á allri nálinni hornrétt í húðfellingu sem haldið er saman milli þumal- og vísifingurs; húðfellingunni skal haldið saman þangað til inndælingu er lokið.

Nánari leiðbeiningar um notkun, meðhöndlun og förgun eru í kafla 6.6.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1
- virk klínískt mikilvæg blæðing
- bráð bakteríu hjartaþelsbólga
- alvarlega skert nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Fondaparinux er einungis ætlað til notkunar undir húð. Ekki gefa það í vöðva.

Takmörkuð reynsla er af meðferð með fondaparinux hjá sjúklingum með óstöðugt blóðflæði og engin reynsla hjá sjúklingum sem þurfa að gangast undir segasundrun, segareksnám eða uppsetningu á holæðarsíu.

Blæðing
Fondaparinux skal nota með varúð hjá sjúklingum í aukinni blæðingarhættu, svo sem þeim sem eru með meðfædda eða áunna blæðingarkvilla (t.d. blóðflagnafjölda < 50.000/mm^3), virkan sárasjúkdóm í meltingarvegi og nýlega blæðingu innan höfuðkúpu eða stuttu eftir heila-, mænu- eða augnskurðaðgerð og hjá sérstökum sjúklingahópum eins og lýst er að neðan.

Eins og við á um önnur segavarnarlyf ætti að gæta varúðar við notkun fondaparinux hjá sjúklingum sem hafa nýlega gengist undir skurðaðgerð (< 3 daga) og blóðrennslisstöðvun vegna skurðaðgerðarinnar hefur aðeins verið staðfest einu sinni.

Lyf sem geta aukið blæðingarhættu skal ekki gefa samtímis fondaparinux. Þessi lyf eru m.a. desirúdín, segaleysandi lyf, GP IIb/IIIa viðtaka hemlar, heparín, heparínóíð, eða heparín með lágan mólþunga (LMWH). Meðan á meðferð við segareki í bláæð stendur skal gefa vítamín K hemla samhliða meðferðinni samkvæmt upplýsingum í kafla 4.5. Önnur lyf sem hindra samloðun blóðflagna (asetýlsalisýlsýra, dípýridamól, súlfínpýrazón, tíklópídín eða klópídógrel) og bólgueyðandi gigtarlyf skal gefa með varúð. Ef samtímis gjöf er nauðsynleg, þarf nákvæmt eftirlit.

Mænu-/utanbasts(epidural)deyfing
Hjá sjúklingum sem fá fondaparinux sem meðferð við segareki í bláæð fremur en í forvarnarskyni á ekki að nota mænu-/utanbastsdeyfingu, komi til skurðaðgerðar.

Aldraðir sjúklingar
Aldraðir eru í aukinni blæðingarhættu. Þar sem dregur almennt úr nýrnastarfsemi með aldri, gætu aldraðir sjúklingar sýnt minnkað brotthvarf og aukna útsetningu fyrir fondaparinux (sjá kafla 5.2). Tíðni blæðinga hjá sjúklingum sem fengu ráðlagðan skammt við meðferð á segamyndun í djúpum bláæðum eða lungnasegareki og voru á aldrinum < 65 ára var 3,0%, 4,5% hjá 65-75 ára og 6,5%

hjá > 75 ára. Samsvarandi tíðni hjá sjúklingum sem fengu ráðlagða skammta af enoxaparíni við meðferð á segamyndun í djúpum bláæðum var 2,5% (< 65 ára), 3,6% (65-75 ára) og 8,3% (> 75 ára), á meðan tíðnin hjá sjúklingum sem fengu ráðlagða skammta af ósundurgreindu heparíni í meðferð á lungnasegareki var 5,5% (< 65 ára), 6,6% (65-75 ára) og 7,4% (> 75 ára). Fondaparinux skal notað með varúð hjá öldruðum sjúklingum. (Sjá kafla 4.2).

Lág líkamsþyngd
Klínísk reynsla er takmörkuð hjá sjúklingum < 50 kg að líkamsþyngd. Gæta skal varúðar við notkun fondaparinux í skömmtum sem nema 5 mg á dag hjá þessum hópi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi
Hætta á blæðingum eykst með aukinni skerðingu á nýrnastarfsemi. Vitað er að fondaparinux útskilst að mestu um nýrun. Tíðni blæðinga hjá sjúklingum sem fá ráðlagða skammta við meðferð á segamyndun í djúpum bláæðum eða lungnasegareki með eðlilega nýrnastarfsemi var 3,0% (34/1.132), væga skerðingu á nýrnastarfsemi 4,4% (32/733), miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi 6,6% (21/318) og alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi 14,5% (8/55). Samsvarandi tíðni hjá sjúklingum sem fengu ráðlagða skammta af enoxaparíni við meðferð á segamyndun í djúpum bláæðum var 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) og 11,1% (2/18) og hjá sjúklingum sem fengu ráðlagða skammta af ósundurgreindu heparíni við meðferð á lungnasegareki 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) og 10,7% (3/28).

Ekki má nota fondaparinux við alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.) og ætti að gæta varúðar við notkun þess hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30-50 ml/mín.). Lengd meðferðar ætti ekki að vera umfram það sem metið hefur verið í klínískum rannsóknum (að meðaltali 7 dagar) (sjá kafla 4.2, 4.3 og 5.2).

Engin reynsla er hjá undirhópi sjúklinga sem hafa bæði mikla líkamsþyngd (> 100 kg) og miðlungs mikla skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30-50 ml/mín.). Gæta skal varúðar við notkun fondaparinux hjá þessum sjúklingum. Eftir 10 mg dagsskammt í upphafi má íhuga að minnka dagsskammt í 7,5 mg, á grundvelli lyfjahvarfalíkans (sjá kafla 4.2).

Alvarlega skert lifrarstarfsemi
Gæta skal varúðar við notkun fondaparinux vegna aukinnar blæðingarhættu vegna skorts á storkuþáttum hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Sjúklingar með blóðflagnafæð af völdum heparíns
Fondaparinux skal notað með varúð hjá sjúklingum með sögu um blóðflagnafæð af völdum heparíns. Verkun og öryggi fondaparinux hefur ekki verið formlega rannsakað hjá sjúklingum með blóðflagnafæð af völdum heparíns af tegund II. Fondaparinux binst ekki blóðflagnaþætti 4 og hefur yfirleitt ekki víxlsvörun við sermi frá sjúklingum með blóðflagnafæð af völdum heparíns (HIT) af tegund II. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hafa þó borist tilkynningar um blóðflagnafæð af völdum heparíns hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með fondaparinux.

Latex ofnæmi
Nálarhlífin á áfylltu sprautunni inniheldur þurrt náttúrulegt latexgúmmí sem hugsanlega getur valdið ofnæmisviðbrögðum hjá einstaklingum sem eru viðkvæmir fyrir latexi.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Blæðingarhætta eykst við samtímis gjöf fondaparinux og lyfja sem geta aukið blæðingarhættu (sjá kafla 4.4).

Engin milliverkun varð við lyfjahvörf fondaparinux við notkun segavarnarlyfja til inntöku (warfarín) í klínískum rannsóknum á fondaparinux; við 10 mg skammtinn sem notaður var í rannsóknum á milliverkunum hafði fondaparinux ekki áhrif á segavarnarvirkni (INR) warfaríns.

Lyf sem hindra samloðun blóðflagna (asetýlsalisýlsýra), bólgueyðandi gigtarlyf (píroxícam) og dígoxín höfðu ekki milliverkanir við lyfjahvörf fondaparinux. Við 10 mg skammtinn sem notaður var í rannsóknum á milliverkunum hafði fondaparinux hvorki áhrif á blæðingartíma við meðferð með asetýlsalisýlsýru eða píroxícami, né á lyfjahvörf dígoxíns við stöðuga þéttni.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga
Engin klínísk gögn liggja fyrir um notkun á meðgöngu. Dýrarannsóknir eru ófullnægjandi hvað varðar áhrif lyfsins á meðgöngu, fósturvísi-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu vegna takmarkaðrar reynslu. Fondaparinux á ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Brjóstagjöf
Fondaparinux skilst út í mjólk hjá rottum en ekki er vitað hvort fondaparinux skilst út í brjóstamjólk. Brjóstagjöf er ekki ráðlögð meðan á meðferð með fondaparinux stendur. Þó er ólíklegt að frásog verði hjá barninu vegna inntöku.

Frjósemi
Engar upplýsingar liggja fyrir varðandi áhrif fondaparinux á frjósemi hjá mönnum. Dýrarannsóknir sýna engin áhrif á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Algengustu alvarlegu aukaverkanir sem greint er frá með fondaparinux eru blæðingavandamál (á ýmsum stöðum þ.m.t. mjög sjaldgæf blæðingatilvik innan höfuðkúpu/heila og aftanskinu (retroperitoneal). Gæta skal varúðar við notkun fondaparinux hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu gagnvart blæðingum (sjá kafla 4.4).

Öryggi fondaparinux hefur verið metið hjá:
- 3.595 sjúklingum sem gengust undir stórar bæklunarskurðaðgerðir á fótum og voru meðhöndlaðir í allt að 9 daga (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml og Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 327 sjúklingum sem gengust undir mjaðmarbrotsaðgerð og voru meðhöndlaðir í 3 vikur eftir upprunalega forvarnarmeðferð í 1 viku (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml og Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 1.407 sjúklingum sem gengust undir aðgerðir í kviðarholi og fengu meðferð í allt að 9 daga (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml og Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 425 sjúklingum á lyfjameðferð sem eiga á hættu á að fá segarek og voru meðhöndlaðir í allt að 14 daga (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml og Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 10.057 sjúklingum sem fengu meðferð við hvikulli hjartaöng eða hjartadrepi án ST-hækkunar í bráðakransæðaheilkenni (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 6.036 sjúklingum sem fengu meðferð við hjartadrepi með ST-hækkun í bráðakransæðaheilkenni (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 2.517 sjúklingum sem fengu meðferð við segareki í bláæðum (VTE) og meðferð með fondaparinux í að meðaltali 7 daga (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml og Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Þessar aukaverkanir skal túlka m.t.t. skurðaðgerðar og lyfjameðferðar. Þær aukaverkanir sem skráðar voru við notkun vegna bráðakransæðaheilkennis samræmast þeim aukaverkunum sem fram komu við fyrirbyggjandi meðferð gegn bláæðasegareki.

Aukaverkanir eru flokkaðar hér að neðan eftir líffæraflokki og tíðni. Tíðni er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar (≥ 1/10); algengar (≥ 1/100 til < 1/10); sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100); mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000).

MedDRA flokkun eftir líffærum	**Algengar (≥ 1/100, < 1/10)**	**Sjaldgæfar (≥ 1/1.000, < 1/100)**	**Mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000, < 1/1.000)**
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			Sýkingar í sári eftir aðgerð
Blóð og eitlar	Blóðleysi, blæðing eftir aðgerð, blæðing frá legi/leggöngum*, blóðspýting, blóð í þvagi, margúll, blæðing frá tannholdi, purpuri, blóðnasir, blæðing í meltingarvegi, liðblæðing*, augnblæðing*, mar*	Blóðflagnafæð, blóðflagnafjölgun, óeðlilegar blóðflögur, storknunarvandamál	Aftanskinublæðing*, blæðing í lifur, blæðing innan höfuðkúpu/heila*
Ónæmiskerfi			Ofnæmisviðbrögð (m.a. hefur örsjaldan verið greint frá ofsabjúgi, bráðaofnæmislíkum-/bráðaofnæmisviðbrögðum)
Efnaskipti og næring			Lág kalíumþéttni í blóði, aukning köfnunarefnis sem ekki er frá próteinum (Npn)[1*]
Taugakerfi		Höfuðverkur	Kvíði, rugl, sundl, svefndrungi, svimi
Æðar			Lágþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Mæði	Hósti
Meltingarfæri		Ógleði, uppköst	Kviðverkir, meltingartruflanir, magabólgur, hægðatregða, niðurgangur
Lifur og gall		Óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófum, hækkun lifrarensíma	Gallrauðadreyri

MedDRA flokkun eftir líffærum	Algengar (≥ 1/100, < 1/10)	Sjaldgæfar (≥ 1/1.000, < 1/100)	Mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Húð og undirhúð		Útbrot með roða, kláði	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Bjúgur, bjúgur í útlimum, verkur, hiti, verkur fyrir bjósti, vætlar úr sárum	Viðbrögð á stungustað, verkir í fótum, þreyta, andlitsroði, yfirlið, hitakóf, kynfærabjúgur

(1) Npn stendur fyrir non-protein-nitrogen, svo sem þvagefni, þvagsýru, amínósýru o.s.frv.
** Aukaverkanir komu fram við hærri skammta: 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml og 10 mg/0,8 ml.*

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu
Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Fondaparinuxskammtar yfir ráðlögðum mörkum geta valdið aukinni blæðingarhættu.
Ekki er þekkt mótefni fyrir fondaparinux.

Við ofskömmtun í tengslum við blæðingarfylgikvilla á að hætta meðferð og leita að frumorsök. Hefja skal viðeigandi meðferð svo sem stöðva blæðingu með skurðaðgerð, blóðskipti, gjöf fersks plasma og plasmaskipti (plasmapheresis).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Segavarnarlyf.
ATC flokkun: B01AX05.

Lyfhrif

Fondaparinux er samtengdur og sértækur hemill virkjaðs X-þáttar (Xa). Segavarnarvirkni fondaparinux er afleiðing sértækrar hömlunar andtrombín III á storkuþætti Xa. Með því að bindast andtrombíni sértækt eflir fondaparinux (um 300 falt) eðlilega hlutleysingu andtrombíns á storkuþætti Xa. Hlutleysing storkuþáttar Xa truflar keðjuverkun blóðstorknunar og hamlar bæði trombínmyndun og blóðsegamyndun. Fondaparinux gerir trombín (virkjaður þáttur II) ekki óvirkt og hefur engin áhrif á blóðflögur.

Við meðferðarskammta hefur fondaparinux ekki, þannig að það hafi klínískt mikilvægi, áhrif á hefðbundin storkupróf svo sem próf fyrir virkjuðum hluttrombóplastíntíma (aPTT), virkjuðum blóðstorknunartíma (ACT) eða prótrombíntíma (PT)/International Normalised Ratio (INR) í plasma né blæðingartíma eða fíbrínsundrunarvirkni. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hafa þó borist tilkynningar um lengingu á aPTT. Við stærri skammta geta orðið nokkrar breytingar á aPTT. Við 10 mg skammtinn sem notaður var í rannsóknum á milliverkunum hafði fondaparinux ekki marktæk áhrif á blóðstorkuvirkni (INR) warfaríns.

Fondaparinux hefur yfirleitt ekki víxlsvörun við sermi frá sjúklingum með blóðflagnafæð af völdum heparíns. Eftir markaðssetningu lyfsins hefur þó verið tilkynnt um blóðflagnafæð af völdum heparíns í mjög sjaldgæfum tilvikum hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með fondaparinux.

Klínískar rannsóknir

Klínískri rannsóknaráætlun fyrir fondaparinux við meðferð á bláæðasegareki (VTE) var ætlað að sýna fram á virkni fondaparinux við meðferð á segamyndun í djúpum bláæðum (DVT) og lungnasegareki (PE). Yfir 4.874 sjúklingar voru rannsakaðir í II. og III. stigs klínískum samanburðarrannsóknum.

Meðferð við segamyndun í djúpum blæðum
Í slembiraðaðri, tvíblindri, klínískri rannsókn á sjúklingum með staðfesta greiningu á bráðri segamyndun í djúpum bláæðum með einkennum, var fondaparinux 5 mg (líkamsþyngd < 50 kg), 7,5 mg (líkamsþyngd ≥ 50kg, ≤ 100 kg) eða 10 mg (líkamsþyngd > 100 kg) gefið undir húð einu sinni á dag borið saman við enoxaparín natríum 1 mg/kg gefið undir húð tvisvar á dag. Alls fengu 2.192 sjúklingar meðferð; það gilti um báða hópa að sjúklingar voru meðhöndlaðir í a.m.k. 5 daga og allt upp í 26 daga (7 daga að meðaltali). Báðir meðferðarhóparnir fengu meðferð með K-vítamín hemlum og hófst hún yfirleitt innan 72 klukkustunda frá því að rannsóknarlyfið var fyrst gefið og var haldið áfram í 90 ± 7 daga; skammtar voru aðlagaðir reglulega til að ná fram INR sem nam 2-3. Aðalendapunktur fyrir verkun var samsettur og samanstóð af staðfestu, endurteknu bláæðasegareki með einkennum sem var ekki banvænt og banvænu bláæðasegareki sem tilkynnt var um fram að 97. degi. Það sýndi sig að meðferð með fondaparinux var ekki síðri en með enoxaparíni (3,9% og 4,1% fengu bláæðasegarek, á hvoru lyfi um sig).

Vart varð við meiri háttar blæðingu við upphaf meðferðar hjá 1,1% sjúklinga á fondaparinux samanborið við 1,2% á enoxaparíni.

Meðferð á lungnasegareki
Slembiröðuð, opin, klínísk rannsókn var gerð hjá sjúklingum með brátt, lungnasegarek með einkennum. Greiningin var staðfest með hlutlægum rannsóknum (lungnamyndatöku, lungnaæðamyndatöku eða snúningstölvusneiðmynd). Sjúklingar sem þurftu að gangast undir segasundrun eða segareksnám eða fá holæðarsíu voru útilokaðir frá þátttöku. Sjúklingar gætu hafa fengið formeðferð með ósundurgreindu heparíni meðan á skimun stóð, en sjúklingar sem fengu meðferð í meira en 24 klukkustundir með meðferðarskammti af segavarnarlyfi eða sem voru með háþrýsting sem ekki náðist stjórn á voru útilokaðir frá þátttöku. Fondaparinux 5 mg (líkamsþyngd < 50 kg), 7,5 mg (líkamsþyngd ≥ 50 kg, ≤100 kg) eða 10 mg (líkamsþyngd > 100 kg) undir húð einu sinni á dag var borið saman við hleðsluskammt af ósundurgreindu heparíni í æð (5000 a.e.) sem síðan var fylgt eftir með samfelldu innrennsli í æð sem stillt var þannig að það héldi 1,5-2,5 földu aPTT viðmiðunargildi. Samtals fengu 2.184 sjúklingar meðferð; það gilti um báða hópa að sjúklingar voru meðhöndlaðir í a.m.k. 5 daga og allt upp í 22 daga (7 daga að meðaltali). Báðir meðferðarhóparnir fengu meðferð með K-vítamín hemlum og hófst hún yfirleitt innan 72 klukkustunda frá því að rannsóknarlyfið var fyrst gefið og var haldið áfram í 90 ± 7 daga; skammtar voru aðlagaðir reglulega til að ná fram INR sem nam 2-3. Aðalendapunktur fyrir verkun var samsettur og samanstóð af staðfestu, endurteknu bláæðasegareki með einkennum sem var ekki banvænt og banvænu bláæðasegareki sem tilkynnt var um fram að 97. degi. Það sýndi sig að meðferð með fondaparinux var ekki síðri en með ósundurgreindu heparíni (3,8% og 5,0% fengu bláæðasegarek, á hvoru lyfi um sig).

Vart varð við meiri háttar blæðingu við upphaf meðferðar hjá 1,3% sjúklinga á fondaparinux samanborið við 1,1% á ósundurgreindu heparíni.

Grunnrannsókn á skammtastærðum og lyfjahvörfum fondaparinux hjá börnum með blóðsega í djúpum bláæðum
Í opinni rannsókn var 24 börnum (n=10, aldur 1 til ≤ 5 ára, þyngd á bilinu 8-20 kg; n=7, aldur 6 til ≤ 12 ára, þyngd á bilinu 17-47 kg og n=7, aldur 13 til ≤ 18 ára, þyngd á bilinu 47-130 kg) sem greind voru með blóðsega í bláæðum í upphafi rannsóknarinnar gefið fondaparinux. Meirihluti sjúklinganna var spænskur/rómanskur (67%) og 58% voru karlkyns. Upphafsskammtur fondaparinux var 0,1 mg/kg, gefinn undir húð einu sinni á dag og skömmtun var aðlöguð til að ná hámarksþéttni af

fondaprinuxnatríum 0,5 til 1 mg/l eftir 4 klst. Miðgildi fyrir lengd meðferðar í þessari rannsókn var 3,5 dagar. Meirihluti sjúklinga (88%) náði markþéttni fyrir fondaparinux 4 klst. eftir fyrsta skammtinn af fondaparinux. Greint var frá blæðingum hjá tveimur sjúklingum meðan á rannsókninni stóð. Einn fékk háþrýstingsheilakvilla ásamt blæðingum innan höfuðkúpu á 5. degi meðferðar sem leiddi til þess að meðferð með fondaparinuxi var hætt. Greint var frá vægum blæðingum í meltingarvegi hjá öðrum sjúklingi á 5. degi meðferðar sem leiddi til þess að meðferð með fondaparinuxi var hætt tímabundið. Ekki er hægt að draga neina ályktun varðandi klíníska verkun í þessari rannsókn sem var án samanburðar.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf fondaparinux natríum eru leidd af þéttni fondaparinux í plasma sem er magnákvörðuð með virkni andstorkuþáttar-X_a. Aðeins er hægt að nota fondaparinux til þess að kvarða andstorkuþáttar-X_a-greininguna (alþjóðlegir staðlar heparíns eða heparíns með lágan sameindaþunga (LMWH) eiga ekki við í þessu tilviki). Þar af leiðandi er þéttni fondaparinux gefin upp í milligrömmum (mg).

Frásog
Eftir skömmtun undir húð frásogast fondaparinux hratt og fullkomlega (heildaraðgengi er 100%). Eftir eina inndælingu 2,5 mg af fondaparinux undir húð hjá ungum heilbrigðum einstaklingum næst hámarksplasmaþéttni (meðalgildi C_{max} = 0,34 mg/l) 2 klst. eftir skömmtun. Helmingur af plasmaþéttni meðalgilda C_{max} náðist 25 mín. eftir skömmtun.

Hjá heilbrigðum öldruðum einstaklingum eru lyfjahvörf fondaparinux línuleg á skammtabilinu 2 til 8 mg við gjöf undir húð. Eftir skömmtun einu sinni á dag næst jafnvægi á plasmagildum eftir 3 til 4 daga með 1,3 faldri aukningu á C_{max} og AUC.

Meðaltal (CV%) áætlaðra lyfjahvarfastuðla fyrir fondaparinux við jafnvægi metið hjá sjúklingum sem gengust undir mjaðmaskiptaaðgerð sem fengu fondaparinux 2,5 mg einu sinni á dag er: C_{max} (mg/l) – 0,39 (31%), T_{max} (klst.) – 2.8 (18%) og C_{min} (mg/l) – 0,14 (56%). Hjá sjúklingum með mjaðmarbrot, tengt hækkuðum aldri þeirra, er plasmaþéttni fondaparinux við jafnvægi: C_{max} (mg/l) – 0,50 (32%), C_{min} (mg/l) – 0,19 (58%).

Við meðferð á segamyndun í djúpum bláæðum og lungnasegareki gáfu skammtar sem aðlagaðir voru að líkamsþyngd svipaða útsetningu í öllum þyngdarflokkum hjá sjúklingum sem fengu fondaparinux 5 mg (líkamsþyngd < 50 kg), 7,5 mg (líkamsþyngd 50-100 kg) og 10 mg (líkamsþyngd > 100 kg) einu sinni á dag. Meðaltal (CV%) áætlaðra lyfjahvarfastuðla fyrir fondaparinux við jafnvægi hjá sjúklingum með bláæðasegarek sem fengu ráðlagðan skammt af fondaparinux einu sinni á dag er: C_{max} (mg/l) – 1,41 (23%), T_{max} (klst.) – 2,4 (8%) og C_{min} (mg/l) – 0,52 (45%). Viðeigandi 5. og 95. hundraðsmörk eru 0,97 og 1,92 fyrir C_{max} (mg/l) og 0,24 og 0,95 fyrir C_{min} (mg/l), í þessari röð.

Dreifing
Dreifingarrúmmál fondaparinux er óverulegt (7-11 lítrar). *In vitro*, er fondaparinux mikið og sértækt bundið andtrombín próteinum með skammtaháðri plasmaþéttnibindingu (98,6% til 97,0% á styrkleika bilinu frá 0,5 til 2 mg/l). Fondaparinux binst ekki marktækt öðrum plasmapróteinum, þar með töldum blóðflagnaþætti 4 (PF4).

Þar sem fondaparinux binst ekki marktækt við önnur plasmaprótein en andtrombín, er ekki gert ráð fyrir milliverkun við önnur lyf vegna samkeppni um próteinbindingu.

Umbrot
Þótt það sé ekki fullrannsakað, eru engar vísbendingar um að fondaparinux umbrotni og sérstaklega engar vísbendingar um myndun á virkum umbrotsefnum.

Fondaparinux hamlar ekki CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eða CYP3A4) *in vitro.* Því er ekki talið að fondaparinux milliverki við önnur lyf *in vivo* með hömlum á CYP-tengdu umbroti.

Brotthvarf
Brotthvarfshelmingunartími ($t_{½}$) er um 17 klst. hjá heilbrigðum, ungum einstaklingum og um 21 klst. hjá heilbrigðum, öldruðum einstaklingum. Allt að 64-77% af fondaparinux eru skilin út um nýru sem óbreytt efnasamband.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn - Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir varðandi notkun hjá börnum (sjá kafla 5.1).

Aldraðir sjúklingar - Nýrnastarfsemi getur minnkað með aldrinum og því getur brotthvarf fondaparinux verið minna hjá öldruðum. Hjá sjúklingum > 75 ára sem gengust undir bæklunaraðgerð og fengu fondaparinux 2,5 mg einu sinni á dag var áætluð plasmaúthreinsun 1,2 til 1,4 sinnum lægri en hjá sjúklingum < 65 ára. Svipuð gildi sáust hjá sjúklingum í meðferð við segamyndun í djúpum bláæðum og lungnasegareki.

Skert nýrnastarfsemi - Miðað við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun > 80 ml/mín.) sem gengust undir bæklunaraðgerð og fengu fondaparinux 2,5 mg einu sinni á dag er plasmaúthreinsun 1,2 til 1,4 sinnum minni hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 50 til 80 ml/mín.) og að meðaltali 2 sinnum minni hjá sjúklingum með miðlungsskerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30 til 50 ml/mín.). Við alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.) er plasmaúthreinsun um það bil 5 sinnum minni en við eðlilega nýrnastarfsemi. Tengd gildi fyrir lokahelmingunartíma voru 29 klst. við miðlungsskerðingu og 72 klst. hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi. Svipuð gildi sáust hjá sjúklingum í meðferð við segamyndun í djúpum bláæðum og lungnasegareki.

Líkamsþyngd - Plasmaúthreinsun fondaparinux eykst með líkamsþyngd (9% aukning fyrir hver 10 kg).

Kyn - Ekki greindist munur milli kynja að teknu tilliti til líkamsþyngdar.

Kynþáttur - Munur á lyfjahvörfum milli kynþátta hefur ekki verið almennilega rannsakaður. Rannsóknir sem gerðar voru á asískum (japönskum), heilbrigðum einstaklingum sýndu þó ekki frábrugðið lyfjahvarfasnið í samanburði við hvíta, heilbrigða einstaklinga. Á sama hátt kom ekki fram munur á plasmaúthreinsun milli svartra og hvítra sjúklinga sem fóru í bæklunarskurðaðgerð.

Skert lifrarstarfsemi - Eftir stakan skammt af fondaparinux undir húð, hjá einstaklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh-flokkur B) minnkaði C_{max} alls (þ.e. bundið og óbundið) um 22% og AUC alls um 39%, borið saman við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi. Lægri plasmaþéttni fondaparinux var vegna minnkaðrar bindingar við ATIII, sem var afleiðing af lægri plasmaþéttni ATIII hjá einstaklingum með skerta lifrarstarfsemi, sem leiddi þar með til aukinnar nýrnaúthreinsunar fondaparinux. Þéttni óbundins fondaparinux er því talin verða óbreytt hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi og því er ekki talin þörf á skammtaaðlögun vegna lyfjahvarfa.

Lyfjahvörf fondaparinux hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

5.3 Forklíniskar upplýsingar

Forklíniskar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi og eiturverkunum á erfðaefni. Rannsóknir á eiturverkunum eftir endurtekna skammta og á æxlun bentu ekki til sérstakrar áhættu en gáfu ekki fullnægjandi upplýsingar um öryggismörk vegna takmarkaðrar útsetningar hjá dýrategundum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð
Vatn fyrir stungulyf
Saltsýra
Natríumhýdroxíð

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, þar sem rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C. Má ekki frjósa.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hólkur úr gleri af gerð I (1 ml) með áfastri nál af stærð 27G x 12,7 mm og lokaður með klóróbútýlgúmmí stimpiltappa.

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml er fáanlegt í pakkningum með 2, 7, 10 og 20 áfylltum sprautum. Til eru tvær gerðir af sprautum:

- sprauta með blárauðum stimpli og sjálfvirku öryggiskerfi
- sprauta með blárauðum stimpli og handvirku öryggiskerfi.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Gefa skal stungulyfið undir húð á sama hátt og ef um hefðbundna sprautu væri að ræða.

Stungulyf á að skyggna með tilliti til agna og upplitunar áður en þau eru gefin.

Leiðbeiningar fyrir þá sem sprauta sig sjálfir er að finna í fylgiseðlinum.

Arixtra áfylltar sprautur eru hannaðar með nálaröryggiskerfi til að koma í veg fyrir nálarstunguáverka eftir inndælingu.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.
Þetta lyf er eingöngu einnota.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. mars 2002
Dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 21. mars 2007

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.

Upplýsingar á íslensku eru á http://www.serlyfjaskra.is.

1. HEITI LYFS

Arixtra 10 mg/0,8 ml stungulyf, lausn, áfyllt sprauta.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver áfyllt sprauta inniheldur 10 mg af fondaparinux natríum í 0,8 ml af stungulyfi, lausn.

Hjálparefni með þekkta verkun: Inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti og er því í raun natríumlaust.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.
Lausnin er tær og litlaus eða gulleitur vökvi.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð hjá fullorðnum með bráða segamyndun í djúpum bláæðum og meðferð við bráðu lungnasegareki, nema hjá sjúklingum þar sem blóðflæði er óstöðugt eða sjúklingum sem þurfa að gangast undir segasundrun eða segareksnám úr lungum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar
Ráðlagður skammtur af fondaparinux er 7,5 mg (sjúklingar sem vega ≥ 50, ≤ 100 kg) einu sinni á dag gefinn með inndælingu undir húð. Fyrir sjúklinga sem vega < 50 kg er ráðlagður skammtur 5 mg. Fyrir sjúklinga sem vega > 100 kg er ráðlagður skammtur 10 mg.

Meðferðinni skal haldið áfram í a.m.k. 5 daga og þar til fullnægjandi segavarnarmeðferð til inntöku hefur verið komið á (alþjóðlegt staðlað hlutfall (INR) 2 til 3). Hefja á samhliða segavarnarmeðferð til inntöku eins fljótt og unnt er og venjulega innan 72 klukkustunda. Meðallengd lyfjagjafar í klínískum rannsóknum var 7 dagar og er klínísk reynsla af lyfjagjöf umfram 10 daga takmörkuð.

<u>*Sérstakir sjúklingahópar*</u>

Aldraðir sjúklingar - Ekki er þörf á skammtaaðlögun. Hjá sjúklingum ≥ 75 ára á að gæta varúðar við notkun fondaparinux, þar sem nýrnastarfsemi skerðist með aldri (sjá kafla 4.4).

Skert nýrnastarfsemi - Gæta skal varúðar við notkun fondaparinux hjá sjúklingum með miðlungs mikla skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Engin reynsla er hjá undirhópi sjúklinga sem hafa *bæði* mikla líkamsþyngd (> 100 kg) og miðlungs mikla skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30-50 ml/mín.). Eftir 10 mg dagsskammt í upphafi má íhuga að minnka skammt í 7,5 mg hjá þessum undirhópi, á grundvelli lyfjahvarfalíkans (sjá kafla 4.4).

Fondaparinux ætti ekki að nota hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.) (sjá kafla 4.3).

Skert lifrarstarfsemi - Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi. Hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi skal gæta varúðar við notkun fondaparinux þar sem þessi sjúklingahópur hefur ekki verið rannsakaður (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn - Ekki er mælt með notkun fondaparinux hjá börnum yngri en 17 ára þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Lyfjagjöf
Fondaparinux er gefið með inndælingu djúpt undir húð á meðan sjúklingurinn liggur útaf. Skipt skal um stungustað á milli vinstri og hægri á framan- og aftanverðri síðu (anterolateral and posterolateral). Til þess að koma í veg fyrir að lyf fari til spillis þegar áfyllta sprautan er notuð skal ekki losa loftbóluna úr sprautunni fyrir inndælingu. Stinga á allri nálinni hornrétt í húðfellingu sem haldið er saman milli þumal- og vísifingurs; húðfellingunni skal haldið saman þangað til inndælingu er lokið.

Nánari leiðbeiningar um notkun, meðhöndlun og förgun eru í kafla 6.6.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1
- virk klínískt mikilvæg blæðing
- bráð bakteríu hjartaþelsbólga
- alvarlega skert nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Fondaparinux er einungis ætlað til notkunar undir húð. Ekki gefa það í vöðva.

Takmörkuð reynsla er af meðferð með fondaparinux hjá sjúklingum með óstöðugt blóðflæði og engin reynsla hjá sjúklingum sem þurfa að gangast undir segasundrun, segareksnám eða uppsetningu á holæðarsíu.

Blæðing
Fondaparinux skal nota með varúð hjá sjúklingum í aukinni blæðingarhættu, svo sem þeim sem eru með meðfædda eða áunna blæðingarkvilla (t.d. blóðflagnafjölda < 50.000/mm^3), virkan sárasjúkdóm í meltingarvegi og nýlega blæðingu innan höfuðkúpu eða stuttu eftir heila-, mænu- eða augnskurðaðgerð og hjá sérstökum sjúklingahópum eins og lýst er að neðan.

Eins og við á um önnur segavarnarlyf ætti að gæta varúðar við notkun fondaparinux hjá sjúklingum sem hafa nýlega gengist undir skurðaðgerð (< 3 daga) og blóðrennslisstöðvun vegna skurðaðgerðarinnar hefur aðeins verið staðfest einu sinni.

Lyf sem geta aukið blæðingarhættu skal ekki gefa samtímis fondaparinux. Þessi lyf eru m.a. desirúdín, segaleysandi lyf, GP IIb/IIIa viðtaka hemlar, heparín, heparínóíð, eða heparín með lágan mólþunga (LMWH). Meðan á meðferð við segareki í bláæð stendur skal gefa vítamín K hemla samhliða meðferðinni samkvæmt upplýsingum í kafla 4.5. Önnur lyf sem hindra samloðun blóðflagna (asetýlsalisýlsýra, dípýridamól, súlfínpýrazón, tíklópídín eða klópídógrel) og bólgueyðandi gigtarlyf skal gefa með varúð. Ef samtímis gjöf er nauðsynleg, þarf nákvæmt eftirlit.

Mænu-/utanbasts(epidural)deyfing
Hjá sjúklingum sem fá fondaparinux sem meðferð við segareki í bláæð fremur en í forvarnarskyni á ekki að nota mænu-/utanbastsdeyfingu, komi til skurðaðgerðar.

Aldraðir sjúklingar
Aldraðir eru í aukinni blæðingarhættu. Þar sem dregur almennt úr nýrnastarfsemi með aldri, gætu aldraðir sjúklingar sýnt minnkað brotthvarf og aukna útsetningu fyrir fondaparinux (sjá kafla 5.2). Tíðni blæðinga hjá sjúklingum sem fengu ráðlagðan skammt við meðferð á segamyndun í djúpum bláæðum eða lungnasegareki og voru á aldrinum < 65 ára var 3,0%, 4,5% hjá 65-75 ára og 6,5%

hjá > 75 ára. Samsvarandi tíðni hjá sjúklingum sem fengu ráðlagða skammta af enoxaparíni við meðferð á segamyndun í djúpum bláæðum var 2,5% (< 65 ára), 3,6% (65-75 ára) og 8,3% (> 75 ára), á meðan tíðnin hjá sjúklingum sem fengu ráðlagða skammta af ósundurgreindu heparíni í meðferð á lungnasegareki var 5,5% (< 65 ára), 6,6% (65-75 ára) og 7,4% (> 75 ára). Fondaparinux skal notað með varúð hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 4.2).

Lág líkamsþyngd
Klínísk reynsla er takmörkuð hjá sjúklingum < 50 kg að líkamsþyngd. Gæta skal varúðar við notkun fondaparinux í skömmtum sem nema 5 mg á dag hjá þessum hópi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi
Hætta á blæðingum eykst með aukinni skerðingu á nýrnastarfsemi. Vitað er að fondaparinux útskilst að mestu um nýrun. Tíðni blæðinga hjá sjúklingum sem fá ráðlagða skammta við meðferð á segamyndun í djúpum bláæðum eða lungnasegareki með eðlilega nýrnastarfsemi var 3,0% (34/1.132), væga skerðingu á nýrnastarfsemi 4,4% (32/733), miðlungs mikla skerðingu á nýrnastarfsemi 6,6% (21/318) og alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi 14,5% (8/55). Samsvarandi tíðni hjá sjúklingum sem fengu ráðlagða skammta af enoxaparíni við meðferð á segamyndun í djúpum bláæðum var 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) og 11,1% (2/18) og hjá sjúklingum sem fengu ráðlagða skammta af ósundurgreindu heparíni við meðferð á lungnasegareki 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) og 10,7% (3/28).

Ekki má nota fondaparinux við alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.) og ætti að gæta varúðar við notkun þess hjá sjúklingum með miðlungs mikið skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30-50 ml/mín.). Lengd meðferðar ætti ekki að vera umfram það sem metið hefur verið í klínískum rannsóknum (að meðaltali 7 dagar) (sjá kafla 4.2, 4.3 og 5.2).

Engin reynsla er hjá undirhópi sjúklinga sem hafa bæði mikla líkamsþyngd (> 100 kg) og miðlungs mikla skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30-50 ml/mín.). Gæta skal varúðar við notkun fondaparinux hjá þessum sjúklingum. Eftir 10 mg dagsskammt í upphafi má íhuga að minnka dagsskammt í 7,5 mg, á grundvelli lyfjahvarfalíkans (sjá kafla 4.2).

Alvarlega skert lifrarstarfsemi
Gæta skal varúðar við notkun fondaparinux vegna aukinnar blæðingarhættu vegna skorts á storkuþáttum hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Sjúklingar með blóðflagnafæð af völdum heparíns
Fondaparinux skal notað með varúð hjá sjúklingum með sögu um blóðflagnafæð af völdum heparíns. Verkun og öryggi fondaparinux hefur ekki verið formlega rannsakað hjá sjúklingum með blóðflagnafæð af völdum heparíns af tegund II. Fondaparinux binst ekki blóðflagnaþætti 4 og hefur yfirleitt ekki víxlsvörun við sermi frá sjúklingum með blóðflagnafæð af völdum heparíns (HIT) af tegund II. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hafa þó borist tilkynningar um blóðflagnafæð af völdum heparíns hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með fondaparinux.

Latex ofnæmi
Nálarhlífin á áfylltu sprautunni inniheldur þurrt náttúrulegt latexgúmmí sem hugsanlega getur valdið ofnæmisviðbrögðum hjá einstaklingum sem eru viðkvæmir fyrir latexi.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Blæðingarhætta eykst við samtímis gjöf fondaparinux og lyfja sem geta aukið blæðingarhættu (sjá kafla 4.4).

Engin milliverkun varð við lyfjahvörf fondaparinux við notkun segavarnarlyfja til inntöku (warfarín) í klínískum rannsóknum á fondaparinux; við 10 mg skammtinn sem notaður var í rannsóknum á milliverkunum hafði fondaparinux ekki áhrif á segavarnarvirkni (INR) warfaríns.

Lyf sem hindra samloðun blóðflagna (asetýlsalisýlsýra), bólgueyðandi gigtarlyf (píroxícam) og dígoxín höfðu ekki milliverkanir við lyfjahvörf fondaparinux. Við 10 mg skammtinn sem notaður var í rannsóknum á milliverkunum hafði fondaparinux hvorki áhrif á blæðingartíma við meðferð með asetýlsalisýlsýru eða píroxícami, né á lyfjahvörf dígoxíns við stöðuga þéttni.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga
Engin klínísk gögn liggja fyrir um notkun á meðgöngu. Dýrarannsóknir eru ófullnægjandi hvað varðar áhrif lyfsins á meðgöngu, fósturvísi-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu vegna takmarkaðrar reynslu. Fondaparinux á ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Brjóstagjöf
Fondaparinux skilst út í mjólk hjá rottum en ekki er vitað hvort fondaparinux skilst út í brjóstamjólk. Brjóstagjöf er ekki ráðlögð meðan á meðferð með fondaparinux stendur. Þó er ólíklegt að frásog verði hjá barninu vegna inntöku.

Frjósemi
Engar upplýsingar liggja fyrir varðandi áhrif fondaparinux á frjósemi hjá mönnum. Dýrarannsóknir sýna engin áhrif á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Algengustu alvarlegu aukaverkanir sem greint er frá með fondaparinux eru blæðingavandamál (á ýmsum stöðum þ.m.t. mjög sjaldgæf blæðingatilvik innan höfuðkúpu/heila og aftanskinu (retroperitoneal). Gæta skal varúðar við notkun fondaparinux hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu gagnvart blæðingum (sjá kafla 4.4).

Öryggi fondaparinux hefur verið metið hjá:
- 3.595 sjúklingum sem gengust undir stórar bæklunarskurðaðgerðir á fótum og voru meðhöndlaðir í allt að 9 daga (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml og Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 327 sjúklingum sem gengust undir mjaðmarbrotsaðgerð og voru meðhöndlaðir í 3 vikur eftir upprunalega forvarnarmeðferð í 1 viku (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml og Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 1.407 sjúklingum sem gengust undir aðgerðir í kviðarholi og fengu meðferð í allt að 9 daga (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml og Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 425 sjúklingum á lyfjameðferð sem eiga á hættu á að fá segarek og voru meðhöndlaðir í allt að 14 daga (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml og Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 10.057 sjúklingum sem fengu meðferð við hvikulli hjartaöng eða hjartadrepi án ST-hækkunar í bráðakransæðaheilkenni (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 6.036 sjúklingum sem fengu meðferð við hjartadrepi með ST-hækkun í bráðakransæðaheilkenni (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 2.517 sjúklingum sem fengu meðferð við segareki í bláæðum (VTE) og meðferð með fondaparinux í að meðaltali 7 daga (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml og Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Þessar aukaverkanir skal túlka m.t.t. skurðaðgerðar og lyfjameðferðar. Þær aukaverkanir sem skráðar voru við notkun vegna bráðakransæðaheilkennis samræmast þeim aukaverkunum sem fram komu við fyrirbyggjandi meðferð gegn bláæðasegareki.

Aukaverkanir eru flokkaðar hér að neðan eftir líffæraflokki og tíðni. Tíðni er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar (≥ 1/10); algengar (≥ 1/100 til < 1/10); sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100); mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000).

MedDRA flokkun eftir líffærum	**Algengar (≥ 1/100, < 1/10)**	**Sjaldgæfar (≥ 1/1.000, < 1/100)**	**Mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000, < 1/1.000)**
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			Sýkingar í sári eftir aðgerð
Blóð og eitlar	Blóðleysi, blæðing eftir aðgerð, blæðing frá legi/leggöngum*, blóðspýting, blóð í þvagi, margúll, blæðing frá tannholdi, purpuri, blóðnasir, blæðing í meltingarvegi, liðblæðing*, augnblæðing*, mar*	Blóðflagnafæð, blóðflagnafjölgun, óeðlilegar blóðflögur, storknunarvandamál	Aftanskinublæðing*, blæðing í lifur, blæðing innan höfuðkúpu/heila*
Ónæmiskerfi			Ofnæmisviðbrögð (m.a. hefur örsjaldan verið greint frá ofsabjúgi, bráðaofnæmislíkum-/bráðaofnæmisviðbrögðum)
Efnaskipti og næring			Lág kalíumþéttni í blóði, aukning köfnunarefnis sem ekki er frá próteinum (Npn)[1*]
Taugakerfi		Höfuðverkur	Kvíði, rugl, sundl, svefndrungi, svimi
Æðar			Lágþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Mæði	Hósti
Meltingarfæri		Ógleði, uppköst	Kviðverkir, meltingartruflanir, magabólgur, hægðatregða, niðurgangur
Lifur og gall		Óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófum, hækkun lifrarensíma	Gallrauðadreyri

MedDRA flokkun eftir líffærum	Algengar (≥ 1/100, < 1/10)	Sjaldgæfar (≥ 1/1.000, < 1/100)	Mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Húð og undirhúð		Útbrot með roða, kláði	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Bjúgur, bjúgur í útlimum, verkur, hiti, verkur fyrir bjósti, vætlar úr sárum	Viðbrögð á stungustað, verkir í fótum, þreyta, andlitsroði, yfirlið, hitakóf, kynfærabjúgur

(1) Npn stendur fyrir non-protein-nitrogen, svo sem þvagefni, þvagsýru, amínósýru o.s.frv.
** Aukaverkanir komu fram við hærri skammta: 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml og 10 mg/0,8 ml.*

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu
Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Fondaparinux skammtar yfir ráðlögðum mörkum geta valdið aukinni blæðingarhættu.
Ekki er þekkt mótefni fyrir fondaparinux.

Við ofskömmtun í tengslum við blæðingarfylgikvilla á að hætta meðferð og leita að frumorsök. Hefja skal viðeigandi meðferð svo sem stöðva blæðingu með skurðaðgerð, blóðskipti, gjöf fersks plasma og plasmaskipti (plasmapheresis).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Segavarnarlyf.
ATC flokkun: B01AX05.

Lyfhrif

Fondaparinux er samtengdur og sértækur hemill virkjaðs X-þáttar (Xa). Segavarnarvirkni fondaparinux er afleiðing sértækrar hömlunar andtrombín III á storkuþætti Xa. Með því að bindast andtrombíni sértækt eflir fondaparinux (um 300 falt) eðlilega hlutleysingu andtrombíns á storkuþætti Xa. Hlutleysing storkuþáttar Xa truflar keðjuverkun blóðstorknunar og hamlar bæði trombínmyndun og blóðsegamyndun. Fondaparinux gerir trombín (virkjaður þáttur II) ekki óvirkt og hefur engin áhrif á blóðflögur.

Við meðferðarskammta hefur fondaparinux ekki, þannig að það hafi klínískt mikilvægi, áhrif á hefðbundin storkupróf svo sem próf fyrir virkjuðum hluttrombóplastíntíma (aPTT), virkjuðum blóðstorknunartíma (ACT) eða prótrombíntíma (PT)/International Normalised Ratio (INR) í plasma né blæðingartíma eða fíbrínsundrunarvirkni. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hafa þó borist tilkynningar um lengingu á aPTT. Við stærri skammta geta orðið nokkrar breytingar á aPTT. Við 10 mg skammtinn sem notaður var í rannsóknum á milliverkunum hafði fondaparinux ekki marktæk áhrif á blóðstorkuvirkni (INR) warfaríns.

Fondaparinux hefur yfirleitt ekki víxlsvörun við sermi frá sjúklingum með blóðflagnafæð af völdum heparíns. Eftir markaðssetningu lyfsins hefur þó verið tilkynnt um blóðflagnafæð af völdum heparíns í mjög sjaldgæfum tilvikum hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með fondaparinux.

Klínískar rannsóknir

Klínískri rannsóknaráætlun fyrir fondaparinux við meðferð á bláæðasegareki (VTE) var ætlað að sýna fram á virkni fondaparinux við meðferð á segamyndun í djúpum bláæðum (DVT) og lungnasegareki (PE). Yfir 4.874 sjúklingar voru rannsakaðir í II. og III. stigs klínískum samanburðarrannsóknum.

Meðferð við segamyndun í djúpum blæðum
Í slembiraðaðri, tvíblindri, klínískri rannsókn á sjúklingum með staðfesta greiningu á bráðri segamyndun í djúpum bláæðum með einkennum, var fondaparinux 5 mg (líkamsþyngd < 50 kg), 7,5 mg (líkamsþyngd ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) eða 10 mg (líkamsþyngd > 100 kg) gefið undir húð einu sinni á dag borið saman við enoxaparín natríum 1 mg/kg gefið undir húð tvisvar á dag. Alls fengu 2.192 sjúklingar meðferð; það gilti um báða hópa að sjúklingar voru meðhöndlaðir í a.m.k. 5 daga og allt upp í 26 daga (7 daga að meðaltali). Báðir meðferðarhóparnir fengu meðferð með K-vítamín hemlum og hófst hún yfirleitt innan 72 klukkustunda frá því að rannsóknarlyfið var fyrst gefið og var haldið áfram í 90 ± 7 daga; skammtar voru aðlagaðir reglulega til að ná fram INR sem nam 2-3. Aðalendapunktur fyrir verkun var samsettur og samanstóð af staðfestu, endurteknu bláæðasegareki með einkennum sem var ekki banvænt og banvænu bláæðasegareki sem tilkynnt var um fram að 97. degi. Það sýndi sig að meðferð með fondaparinux var ekki síðri en með enoxaparíni (3,9% og 4,1% fengu bláæðasegarek, á hvoru lyfi um sig).

Vart varð við meiri háttar blæðingu við upphaf meðferðar hjá 1,1% sjúklinga á fondaparinux samanborið við 1,2% á enoxaparíni.

Meðferð á lungnasegareki
Slembiröðuð, opin, klínísk rannsókn var framkvæmd hjá sjúklingum með brátt, lungnasegarek með einkennum. Greiningin var staðfest með hlutlægum rannsóknum (lungnamyndatöku, lungnaæðamyndatöku eða snúningstölvusneiðmynd). Sjúklingar sem þurftu að gangast undir segasundrun eða segareksnám eða fá holæðarsíu voru útilokaðir frá þátttöku. Sjúklingar gætu hafa fengið formeðferð með ósundurgreindu heparíni meðan á skimun stóð, en sjúklingar sem fengu meðferð í meira en 24 klukkustundir með meðferðarskammti af segavarnarlyfi eða sem voru með háþrýsting sem ekki náðist stjórn á voru útilokaðir frá þátttöku. Fondaparinux 5 mg (líkamsþyngd < 50 kg), 7,5 mg (líkamsþyngd ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) eða 10 mg (líkamsþyngd > 100 kg) undir húð einu sinni á dag borið saman við hleðsluskammt af ósundurgreindu heparín í æð (5000 a.e.) sem síðan var fylgt eftir með samfelldu innrennsli í æð sem stillt var þannig að það héldi 1,5-2,5 földu aPTT viðmiðunargildi. Samtals fengu 2.184 sjúklingar meðferð; það gilti um báða hópa að sjúklingar voru meðhöndlaðir í a.m.k. 5 daga og allt upp í 22 daga (7 daga að meðaltali). Báðir meðferðarhóparnir fengu meðferð með K-vítamín hemlum og hófst hún yfirleitt innan 72 klukkustunda frá því að rannsóknarlyfið var fyrst gefið og var haldið áfram í 90 ± 7 daga; skammtar voru aðlagaðir reglulega til að ná fram INR sem nam 2-3. Aðalendapunktur fyrir verkun var samsettur og samanstóð af staðfestu, endurteknu bláæðasegareki með einkennum sem var ekki banvænt og banvænu bláæðasegareki sem tilkynnt var um fram að 97. degi. Það sýndi sig að meðferð með fondaparinux var ekki síðri en með ósundurgreindu heparíni (3,8% og 5,0% fengu bláæðasegarek, á hvoru lyfi um sig).

Vart varð við meiri háttar blæðingu við upphaf meðferðar hjá 1,3% sjúklinga á fondaparinux samanborið við 1,1% á ósundurgreindu heparíni.

Grunnrannsókn á skammtastærðum og lyfjahvörfum fondaparinux hjá börnum með blóðsega í djúpum bláæðum
Í opinni rannsókn var 24 börnum (n=10, aldur 1 til ≤ 5 ára, þyngd á bilinu 8-20 kg; n=7, aldur 6 til ≤ 12 ára, þyngd á bilinu 17-47 kg og n=7, aldur 13 til ≤ 18 ára, þyngd á bilinu 47-130 kg) sem greind voru með blóðsega í bláæðum í upphafi rannsóknarinnar gefið fondaparinux. Meirihluti sjúklinganna var spænskur/rómanskur (67%) og 58% voru karlkyns. Upphafsskammtur fondaparinux var 0,1 mg/kg, gefinn undir húð einu sinni á dag og skömmtun var aðlöguð til að ná hámarksþéttni af

fondaprinuxnatríum 0,5 til 1 mg/l eftir 4 klst. Miðgildi fyrir lengd meðferðar í þessari rannsókn var 3,5 dagar. Meirihluti sjúklinga (88%) náði markþéttni fyrir fondaparinux 4 klst. eftir fyrsta skammtinn af fondaparinux. Greint var frá blæðingum hjá tveimur sjúklingum meðan á rannsókninni stóð. Einn fékk háþrýstingsheilakvilla ásamt blæðingum innan höfuðkúpu á 5. degi meðferðar sem leiddi til þess að meðferð með fondaparinuxi var hætt. Greint var frá vægum blæðingum í meltingarvegi hjá öðrum sjúklingi á 5. degi meðferðar sem leiddi til þess að meðferð með fondaparinuxi var hætt tímabundið. Ekki er hægt að draga neina ályktun varðandi klíníska verkun í þessari rannsókn sem var án samanburðar.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf fondaparinux natríum eru leidd af þéttni fondaparinux í plasma sem er magnákvörðuð með virkni andstorkuþáttar-X_a. Aðeins er hægt að nota fondaparinux til þess að kvarða andstorkuþáttar-X_a-greininguna (alþjóðlegir staðlar heparíns eða heparíns með lágan sameindaþunga (LMWH) eiga ekki við í þessu tilviki). Þar af leiðandi er þéttni fondaparinux gefin upp í milligrömmum (mg).

Frásog
Eftir skömmtun undir húð frásogast fondaparinux hratt og fullkomlega (heildaraðgengi er 100%). Eftir eina inndælingu 2,5 mg af fondaparinux undir húð hjá ungum heilbrigðum einstaklingum næst hámarksplasmaþéttni (meðalgildi C_{max} = 0,34 mg/l) 2 klst. eftir skömmtun. Helmingur af plasmaþéttni meðalgilda C_{max} náðist 25 mín. eftir skömmtun.

Hjá heilbrigðum öldruðum einstaklingum eru lyfjahvörf fondaparinux línuleg á skammtabilinu 2 til 8 mg við gjöf undir húð. Eftir skömmtun einu sinni á dag næst jafnvægi á plasmagildum eftir 3 til 4 daga með 1,3 faldri aukningu á C_{max} og AUC.

Meðaltal (CV%) áætlaðra lyfjahvarfastuðla fyrir fondaparinux við jafnvægi metið hjá sjúklingum sem gengust undir mjaðmaskiptaaðgerð sem fengu fondaparinux 2,5 mg einu sinni á dag er: C_{max} (mg/l) – 0,39 (31%), T_{max} (klst.) – 2.8 (18%) og C_{min} (mg/l) – 0,14 (56%). Hjá sjúklingum með mjaðmarbrot, tengt hækkuðum aldri þeirra, er plasmaþéttni fondaparinux við jafnvægi: C_{max} (mg/l) – 0,50 (32%), C_{min} (mg/l) – 0,19 (58%).

Við meðferð á segamyndun í djúpum bláæðum og lungnasegareki gáfu skammtar sem aðlagaðir voru að líkamsþyngd svipaða útsetningu í öllum þyngdarflokkum hjá sjúklingum sem fengu fondaparinux 5 mg (líkamsþyngd < 50 kg), 7,5 mg (líkamsþyngd 50-100 kg) og 10 mg (líkamsþyngd > 100 kg) einu sinni á dag. Meðaltal (CV%) áætlaðra lyfjahvarfastuðla fyrir fondaparinux við jafnvægi hjá sjúklingum með bláæðasegarek sem fengu ráðlagðan skammt af fondaparinux einu sinni á dag er: C_{max} (mg/l) – 1,41 (23%), T_{max} (klst.) – 2,4 (8%) og C_{min} (mg/l) – 0,52 (45%). Viðeigandi 5. og 95. hundraðsmörk eru 0,97 og 1,92 fyrir C_{max} (mg/l) og 0,24 og 0,95 fyrir C_{min} (mg/l), í þessari röð.

Dreifing
Dreifingarrúmmál fondaparinux er óverulegt (7-11 lítrar). *In vitro*, er fondaparinux mikið og sértækt bundið andtrombín próteinum með skammtaháðri plasmaþéttnibindingu (98,6% til 97,0% á styrkleika bilinu frá 0,5 til 2 mg/l). Fondaparinux binst ekki marktækt öðrum plasmapróteinum, þar með töldum blóðflagnaþætti 4 (PF4).

Þar sem fondaparinux binst ekki marktækt við önnur plasmaprótein en andtrombín, er ekki gert ráð fyrir milliverkun við önnur lyf vegna samkeppni um próteinbindingu.

Umbrot
Þótt það sé ekki fullrannsakað, eru engar vísbendingar um að fondaparinux umbrotni og sérstaklega engar vísbendingar um myndun á virkum umbrotsefnum.

Fondaparinux hamlar ekki CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eða CYP3A4) *in vitro.* Því er ekki talið að fondaparinux milliverki við önnur lyf *in vivo* með hömlum á CYP-tengdu umbroti.

Brotthvarf
Brotthvarfshelmingunartími ($t_{½}$) er um 17 klst. hjá heilbrigðum, ungum einstaklingum og um 21 klst. hjá heilbrigðum, öldruðum einstaklingum. Allt að 64-77% af fondaparinux eru skilin út um nýru sem óbreytt efnasamband.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn - Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir varðandi notkun hjá börnum (sjá kafla 5.1).

Aldraðir sjúklingar - Nýrnastarfsemi getur minnkað með aldrinum og því getur brotthvarf fondaparinux verið minna hjá öldruðum. Hjá sjúklingum > 75 ára sem gengust undir bæklunaraðgerð og fengu fondaparinux 2,5 mg einu sinni á dag var áætluð plasmaúthreinsun 1,2 til 1,4 sinnum lægri en hjá sjúklingum < 65 ára. Svipuð gildi sáust hjá sjúklingum í meðferð við segamyndun í djúpum bláæðum og lungnasegareki.

Skert nýrnastarfsemi - Miðað við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun > 80 ml/mín.) sem gengust undir bæklunaraðgerð og fengu fondaparinux 2,5 mg einu sinni á dag er plasmaúthreinsun 1,2 til 1,4 sinnum minni hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 50 til 80 ml/mín.) og að meðaltali 2 sinnum minni hjá sjúklingum með miðlungsskerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30 til 50 ml/mín.). Við alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.) er plasmaúthreinsun um það bil 5 sinnum minni en við eðlilega nýrnastarfsemi. Tengd gildi fyrir lokahelmingunartíma voru 29 klst. við miðlungsskerðingu og 72 klst. hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi. Svipuð gildi sáust hjá sjúklingum í meðferð við segamyndun í djúpum bláæðum og lungnasegareki.

Líkamsþyngd - Plasmaúthreinsun fondaparinux eykst með líkamsþyngd (9% aukning fyrir hver 10 kg).

Kyn - Ekki greindist munur milli kynja að teknu tilliti til líkamsþyngdar.

Kynþáttur - Munur á lyfjahvörfum milli kynþátta hefur ekki verið almennilega rannsakaður. Rannsóknir sem gerðar voru á asískum (japönskum), heilbrigðum einstaklingum sýndu þó ekki frábrugðið lyfjahvarfasnið í samanburði við hvíta, heilbrigða einstaklinga. Á sama hátt kom ekki fram munur á plasmaúthreinsun milli svartra og hvítra sjúklinga sem fóru í bæklunarskurðaðgerð.

Skert lifrarstarfsemi - Eftir stakan skammt af fondaparinux undir húð, hjá einstaklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh-flokkur B) minnkaði C_{max} alls (þ.e. bundið og óbundið) um 22% og AUC alls um 39%, borið saman við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi. Lægri plasmaþéttni fondaparinux var vegna minnkaðrar bindingar við ATIII, sem var afleiðing af lægri plasmaþéttni ATIII hjá einstaklingum með skerta lifrarstarfsemi, sem leiddi þar með til aukinnar nýrnaúthreinsunar fondaparinux. Þéttni óbundins fondaparinux er því talin verða óbreytt hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi og því er ekki talin þörf á skammtaaðlögun vegna lyfjahvarfa.

Lyfjahvörf fondaparinux hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

5.3 Forklíniskar upplýsingar

Forklíniskar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi og eiturverkunum á erfðaefni. Rannsóknir á eiturverkunum eftir endurtekna skammta og á æxlun bentu ekki til sérstakrar áhættu en gáfu ekki fullnægjandi upplýsingar um öryggismörk vegna takmarkaðrar útsetningar hjá dýrategundum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð
Vatn fyrir stungulyf
Saltsýra
Natríumhýdroxíð

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, þar sem rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C. Má ekki frjósa.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hólkur úr gleri af gerð I (1 ml) með áfastri nál af stærð 27G x 12,7 mm og lokaður með klóróbútýlgúmmí stimpiltappa.

Arixtra 10 mg/0,8 ml er fáanlegt í pakkningum með 2, 7, 10 og 20 áfylltum sprautum. Til eru tvær gerðir af sprautum:

- sprauta með fjólubláum stimpli og sjálfvirku öryggiskerfi.
- sprauta með fjólubláum stimpli og handvirku öryggiskerfi.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Gefa skal stungulyfið undir húð á sama hátt og ef um hefðbundna sprautu væri að ræða.

Stungulyf á að skyggna með tilliti til agna og upplitunar áður en þau eru gefin.

Leiðbeiningar fyrir þá sem sprauta sig sjálfir er að finna í fylgiseðlinum.

Arixtra áfylltar sprautur eru hannaðar með nálaröryggiskerfi til að koma í veg fyrir nálarstunguáverka eftir inndælingu.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.
Þetta lyf er eingöngu einnota.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. mars 2002
Dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 21. mars 2007

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.

Upplýsingar á íslensku eru á http://www.serlyfjaskra.is.

VIÐAUKI II

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Markaðsleyfishafi skal leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:
- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml stungulyf, lausn
fondaparinux natríum

2. VIRK(T) EFNI

Ein áfyllt sprauta (0,3 ml) inniheldur 1,5 mg fondaparinux natríum.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: Natríumklóríð, vatn fyrir stungulyf, saltsýru, natríumhýdroxíð.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn, 2 áfylltar sprautur með sjálfvirku öryggiskerfi
Stungulyf, lausn, 7 áfylltar sprautur með sjálfvirku öryggiskerfi
Stungulyf, lausn, 10 áfylltar sprautur með sjálfvirku öryggiskerfi
Stungulyf, lausn, 20 áfylltar sprautur með sjálfvirku öryggiskerfi

Stungulyf, lausn, 2 áfylltar sprautur með handvirku öryggiskerfi
Stungulyf, lausn, 10 áfylltar sprautur með handvirku öryggiskerfi
Stungulyf, lausn, 20 áfylltar sprautur með handvirku öryggiskerfi

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Nálarhlífin á sprautunni inniheldur latex. Getur valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum.

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C. Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/02/206/005 – 2 áfylltar sprautur með sjálfvirku öryggiskerfi
EU/1/02/206/006 – 7 áfylltar sprautur með sjálfvirku öryggiskerfi
EU/1/02/206/007 – 10 áfylltar sprautur með sjálfvirku öryggiskerfi
EU/1/02/206/008 – 20 áfylltar sprautur með sjálfvirku öryggiskerfi

EU/1/02/206/024 - 2 áfylltar sprautur með handvirku öryggiskerfi
EU/1/02/206/025 - 10 áfylltar sprautur með handvirku öryggiskerfi
EU/1/02/206/026 - 20 áfylltar sprautur með handvirku öryggiskerfi

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

arixtra 1,5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁFYLLT SPRAUTA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

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

SC

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml stungulyf, lausn
fondaparinux natríum

2. VIRK(T) EFNI

Ein áfyllt sprauta (0,5 ml) inniheldur 2,5 mg fondaparinux natríum.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: Natríumklóríð, vatn fyrir stungulyf, saltsýru, natríumhýdroxíð.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn, 2 áfylltar sprautur með sjálfvirku öryggiskerfi
Stungulyf, lausn, 7 áfylltar sprautur með sjálfvirku öryggiskerfi
Stungulyf, lausn, 10 áfylltar sprautur með sjálfvirku öryggiskerfi
Stungulyf, lausn, 20 áfylltar sprautur með sjálfvirku öryggiskerfi

Stungulyf, lausn, 2 áfylltar sprautur með handvirku öryggiskerfi
Stungulyf, lausn, 10 áfylltar sprautur með handvirku öryggiskerfi
Stungulyf, lausn, 20 áfylltar sprautur með handvirku öryggiskerfi

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð eða í æð

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Nálarhlífin á sprautunni inniheldur latex. Getur valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum.

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C. Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/02/206/001 – 2 áfylltar sprautur með sjálfvirku öryggiskerfi
EU/1/02/206/002 – 7 áfylltar sprautur með sjálfvirku öryggiskerfi
EU/1/02/206/003 – 10 áfylltar sprautur með sjálfvirku öryggiskerfi
EU/1/02/206/004 – 20 áfylltar sprautur með sjálfvirku öryggiskerfi

EU/1/02/206/021 - 2 áfylltar sprautur með handvirku öryggiskerfi
EU/1/02/206/022 - 10 áfylltar sprautur með handvirku öryggiskerfi
EU/1/02/206/023 - 20 áfylltar sprautur með handvirku öryggiskerfi

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

arixtra 2,5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁFYLLT SPRAUTA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

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

SC/IV

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Arixtra 5 mg/0,4 ml stungulyf, lausn
fondaparinux natríum

2. VIRK(T) EFNI

Ein áfyllt sprauta (0,4 ml) inniheldur 5 mg fondaparinux natríum.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: Natríumklóríð, vatn fyrir stungulyf, saltsýru, natríumhýdroxíð.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn, 2 áfylltar sprautur með sjálfvirku öryggiskerfi
Stungulyf, lausn, 7 áfylltar sprautur með sjálfvirku öryggiskerfi
Stungulyf, lausn, 10 áfylltar sprautur með sjálfvirku öryggiskerfi
Stungulyf, lausn, 20 áfylltar sprautur með sjálfvirku öryggiskerfi

Stungulyf, lausn, 2 áfylltar sprautur með handvirku öryggiskerfi
Stungulyf, lausn, 10 áfylltar sprautur með handvirku öryggiskerfi
Stungulyf, lausn, 20 áfylltar sprautur með handvirku öryggiskerfi

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Líkamsþyngd undir 50 kg

Nálarhlífin á sprautunni inniheldur latex. Getur valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum.

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C. Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/02/206/009/ – 2 áfylltar sprautur með sjálfvirku öryggiskerfi
EU/1/02/206/010 – 7 áfylltar sprautur með sjálfvirku öryggiskerfi
EU/1/02/206/011 – 10 áfylltar sprautur með sjálfvirku öryggiskerfi
EU/1/02/206/018 – 20 áfylltar sprautur með sjálfvirku öryggiskerfi

EU/1/02/206/027 - 2 áfylltar sprautur með handvirku öryggiskerfi
EU/1/02/206/028 - 10 áfylltar sprautur með handvirku öryggiskerfi
EU/1/02/206/033 - 20 áfylltar sprautur með handvirku öryggiskerfi

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

arixtra 5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁFYLLT SPRAUTA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Arixtra 5 mg/0,4 ml stungulyf fondaparinux Na

SC

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml stungulyf, lausn
fondaparinux natríum

2. VIRK(T) EFNI

Ein áfyllt sprauta (0,6 ml) inniheldur 7,5 mg fondaparinux natríum.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: Natríumklóríð, vatn fyrir stungulyf, saltsýru, natríumhýdroxíð.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn, 2 áfylltar sprautur með sjálfvirku öryggiskerfi
Stungulyf, lausn, 7 áfylltar sprautur með sjálfvirku öryggiskerfi
Stungulyf, lausn, 10 áfylltar sprautur með sjálfvirku öryggiskerfi
Stungulyf, lausn, 20 áfylltar sprautur með sjálfvirku öryggiskerfi

Stungulyf, lausn, 2 áfylltar sprautur með handvirku öryggiskerfi
Stungulyf, lausn, 10 áfylltar sprautur með handvirku öryggiskerfi
Stungulyf, lausn, 20 áfylltar sprautur með handvirku öryggiskerfi

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Líkamsþyngd 50-100 kg

Nálarhlífin á sprautunni inniheldur latex. Getur valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum.

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C. Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/02/206/012 – 2 áfylltar sprautur með sjálfvirku öryggiskerfi
EU/1/02/206/013 – 7 áfylltar sprautur með sjálfvirku öryggiskerfi
EU/1/02/206/014 – 10 áfylltar sprautur með sjálfvirku öryggiskerfi
EU/1/02/206/019 – 20 áfylltar sprautur með sjálfvirku öryggiskerfi

EU/1/02/206/029 - 2 áfylltar sprautur með handvirku öryggiskerfi
EU/1/02/206/030 - 10 áfylltar sprautur með handvirku öryggiskerfi
EU/1/02/206/034 - 20 áfylltar sprautur með handvirku öryggiskerfi

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

arixtra 7,5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁFYLLT SPRAUTA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

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

SC

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Arixtra 10 mg/0,8 ml stungulyf, lausn
fondaparinux natríum

2. VIRK(T) EFNI

Ein áfyllt sprauta (0,8 ml) inniheldur 10 mg fondaparinux natríum.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: Natríumklóríð, vatn fyrir stungulyf, saltsýru, natríumhýdroxíð.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn, 2 áfylltar sprautur með sjálfvirku öryggiskerfi
Stungulyf, lausn, 7 áfylltar sprautur með sjálfvirku öryggiskerfi
Stungulyf, lausn, 10 áfylltar sprautur með sjálfvirku öryggiskerfi
Stungulyf, lausn, 20 áfylltar sprautur með sjálfvirku öryggiskerfi

Stungulyf, lausn, 2 áfylltar sprautur með handvirku öryggiskerfi
Stungulyf, lausn, 10 áfylltar sprautur með handvirku öryggiskerfi
Stungulyf, lausn, 20 áfylltar sprautur með handvirku öryggiskerfi

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Líkamsþyngd yfir 100 kg

Nálarhlífin á sprautunni inniheldur latex. Getur valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum.

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C. Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/02/206/015 – 2 áfylltar sprautur með sjálfvirku öryggiskerfi
EU/1/02/206/016 – 7 áfylltar sprautur með sjálfvirku öryggiskerfi
EU/1/02/206/017 – 10 áfylltar sprautur með sjálfvirku öryggiskerfi
EU/1/02/206/020 – 20 áfylltar sprautur með sjálfvirku öryggiskerfi

EU/1/02/206/031 - 2 áfylltar sprautur með handvirku öryggiskerfi
EU/1/02/206/032 - 10 áfylltar sprautur með handvirku öryggiskerfi
EU/1/02/206/035 - 20 áfylltar sprautur með handvirku öryggiskerfi

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

arixtra 10 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁFYLLT SPRAUTA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Arixtra 10 mg/0,8 ml stungulyf
fondaparinux Na

SC

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml stungulyf, lausn
Fondaparinux natríum

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. **Upplýsingar um Arixtra og við hverju það er notað**
2. **Áður en byrjað er að nota Arixtra**
3. **Hvernig nota á Arixtra**
4. **Hugsanlegar aukaverkanir**
5. **Hvernig geyma á Arixtra**
6. **Pakkningar og aðrar upplýsingar**

1. Upplýsingar um Arixtra og við hverju það er notað

Arixtra er lyf sem stuðlar að því að koma í veg fyrir að blóðtappar myndist í æðum (*segavarnarlyf*).

Arixtra inniheldur samtengt efnasamband sem nefnist fondaparinux natríum. Það kemur í veg fyrir að storkuþáttur Xa („tíu-A“) hafi áhrif í blóðinu og kemur þannig í veg fyrir að óæskilegir blóðtappar (*segar*) myndist í æðunum.

Arixtra er notað til að:
- koma í veg fyrir myndun blóðtappa í æðum fóta eða lungna eftir bæklunarskurðaðgerð (svo sem mjaðmar- eða hnéskurðaðgerðir) eða aðgerð í kviðarholi
- koma í veg fyrir myndun blóðtappa við og í kjölfar rúmlegu vegna bráðra veikinda.
- meðhöndla blóðtappa í æðum nálægt yfirborði húðar á fótleggjum (*blóðsega í grunnlægum bláæðum*).

2. Áður en byrjað er að nota Arixtra

Ekki má nota Arixtra:
- **ef um er að ræða ofnæmi** fyrir fondaparinux natríum eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- **ef um er að ræða mikla blæðingu**
- **ef um er að ræða bakteríusýkingu í hjarta**
- **ef um er að ræða mjög alvarlegan nýrnasjúkdóm**.

→ **Láttu lækninn vita** ef eitthvað af þessu á við um þig. Ef svo er mátt þú **ekki** nota Arixtra.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Arixtra
Leitið ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en Arixtra er notað:
- **ef þú hefur áður fengið fylgikvilla sem ollu fækkun blóðflagna meðan á meðferð með heparíni eða heparín-líkum lyfjum stóð (blóðflagnafæð af völdum heparíns)**
- **ef hætta er á mikilli blæðingu**, m.a.:
  - **magasár**

- **blæðingakvillar**
- nýleg **heilablæðing** (*blæðing innan höfuðkúpu*)
- **nýleg aðgerð** á heila, hrygg eða auga

- **ef um er að ræða alvarlegan lifrarsjúkdóm**
- **ef um er að ræða nýrnasjúkdóm**
- **ef þú ert 75 ára eða eldri**
- **ef þú ert léttari en 50 kg**.

→ **Láttu lækninn vita** ef eitthvað af þessu á við um þig.

Börn og unglingar
Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á notkun Arixtra hjá börnum og unglingum undir 17 ára aldri.

Notkun annarra lyfja samhliða Arixtra
Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um lyf sem fengin eru án lyfseðils. Sum önnur lyf geta haft áhrif á verkun Arixtra eða orðið fyrir áhrifum af völdum Arixtra.

Meðganga og brjóstagjöf
Arixtra ætti ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til. Ekki er mælt með því að hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Arixtra stendur. Við **meðgöngu**, **brjóstagjöf**, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Arixtra inniheldur natríum
Þetta lyf inniheldur minna en 23 mg af natríum í hverjum skammti og er því í raun natríumlaust.

Arixtra sprauta inniheldur latex
Nálarhlífin á sprautunni inniheldur latex, sem hugsanlega getur valdið ofnæmisviðbrögðum hjá einstaklingum sem eru viðkvæmir fyrir latexi.
➔ **Láttu lækninn vita** ef þú ert með ofnæmi fyrir latexi, áður en meðferð með Arixtra hefst.

3. Hvernig nota á Arixtra

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er 2,5 mg einu sinni á dag, gefin með inndælingu á u.þ.b. sama tíma dag hvern.

Ef þú ert með nýrnasjúkdóm getur verið að skammturinn verði lækkaður í 1,5 mg einu sinni á dag.

Hvernig Arixtra er gefið
- Arixtra er gefið með inndælingu undir húð, í húðfellingu neðarlega á kvið. Sprauturnar eru áfylltar nákvæmlega með skammtinum sem þú þarft. Sprauturnar eru mismunandi eftir því hvort skammturinn er 2,5 mg eða 1,5 mg. **Sjá leiðbeiningar um notkun, skref fyrir skref, á bakhliðinni**.
- **Ekki** skal sprauta Arixtra í vöðva.

Hve lengi á að nota Arixtra
Halda skal meðferð með Arixtra áfram eins lengi og læknirinn hefur gefið fyrirmæli um þar sem Arixtra kemur í veg fyrir alvarlegt ástand.

Ef stærri skammtur af Arixtra en mælt er fyrir um er notaður
Hafa skal samband við lækninn eða lyfjafræðing eins fljótt og unnt er og fá ráðleggingar vegna aukinnar hættu á blæðingu.

Ef gleymist að nota Arixtra
- Sprautaðu þig með skammtinum um leið og þú manst eftir honum. Ekki á að sprauta tvöföldum skammti til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.
- Ef þú ert ekki viss um hvað gera skal, spyrðu lækninn eða lyfjafræðing.

Ekki hætta að nota Arixtra án ráðlegginga
Ef meðferð er hætt fyrr en læknirinn hefur mælt fyrir um, er hætta á að blóðtappi myndist í bláæð fóta eða lungna. **Hafa skal samband við lækninn eða lyfjafræðing áður en meðferð er hætt**.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Einkenni sem fylgjast þarf með

Alvarleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmi): Þau koma örsjaldan fyrir hjá einstaklingum (allt að 1 af hverjum 10.000) sem taka Arixtra. Einkenni eru:
- þroti, stundum í andliti eða munni (*ofsabjúgur*), sem veldur kyngingar- eða öndunarerfiðleikum
- lost

➔ **Hafið strax samband við lækni** ef þessi einkenni koma fram. **Hættið að taka Arixtra**.

Algengar aukaverkanir
Geta komið fyrir hjá **fleiri en 1 af hverjum 100 einstaklingum** sem nota Arixtra
- **Blæðing** (t.d. úr skurðsári, sári sem fyrir er í maga, blóðnasir, úr gómi, blóð í þvagi, blóðhósti, blæðing úr augum, blæðing í liðum, blæðing í legi)
- **Staðbundin uppsöfnun blóðs** (í hvaða líffæri/líkamsvef sem er)
- **Blóðleysi** (fækkun rauðra blóðfrumna)
- **Mar**

Sjaldgæfar aukaverkanir
Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum** sem nota Arixtra
- Þroti (*bjúgur*)
- Ógleði, uppköst
- Höfuðverkur
- Verkir
- Verkir fyrir brjósti
- Mæði
- Útbrot eða kláði í húð
- Vætlar úr skurðsári
- Hiti
- Fækkun eða fjölgun blóðflagna (blóðfrumur sem eru nauðsynlegar fyrir blóðstorknun)
- Hækkun sumra efna (*ensíma*) sem framleidd eru í lifur.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir
Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 1000** einstaklingum sem nota Arixtra
- Ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. kláði, þroti, útbrot)
- Innvortis blæðing í heila, lifur eða kviðarholi
- Kvíði eða rugl
-
- Yfirlið eða sundl, lágur blóðþrýstingur
- Syfja eða þreyta

- Andlitsroði
- Hósti
- Verkir í fótleggjum eða magaverkir
- Niðurgangur eða hægðatregða
- Meltingartruflanir
- Verkur og bólga á stungustað
- Sýkingar í sárum
- Hækkaður gallrauði (efni framleitt í lifur) í blóði
- Aukning köfnunarefnis, sem ekki er frá próteinum, í blóði
- Lækkun kalíums í blóði
- Verkur í efri hluta magans eða brjóstsviði.

Tilkynning aukaverkana
Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Arixtra

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Geymið við lægri hita en 25°C. Má ekki frjósa.
- Arixtra þarf ekki að geyma í kæli.

Ekki skal nota lyfið
- eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum og öskjunni
- ef vart verður við agnir í lausninni eða ef lausnin hefur upplitast
- ef vart verður við skemmdir á sprautu
- ef umbúðir sprautu hafa verið rofnar og hún ekki notuð strax.

Sprautum fargað:
Ekki má skola lyfjum eða sprautum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Arixtra inniheldur
- Virka innihaldsefnið er 1,5 mg af fondaparinux natríum í 0,3 ml af stungulyfi, lausn.

- Önnur innihaldsefni eru natríumklóríð, vatn fyrir stungulyf, saltsýra og/eða natríumhýdroxíð til þess að aðlaga sýrustigið (sjá kafla 2).

Arixtra inniheldur ekki neinar dýraafurðir.

Lýsing á útliti Arixtra og pakkningastærðir
Arixtra er tær og litlaus lausn til inndælingar. Það er í áfylltum einnota sprautum sem eru með öryggiskerfi til þess að koma í veg fyrir nálarstunguslys eftir notkun. Það er í pakkningum með 2, 7, 10 og 20 áfylltum sprautum (ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar).

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi:
Viatris Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Írland

Framleiðandi:
Aspen Notre Dame de Bondeville, 1 rue de l'Abbaye, F-76960 Notre Dame de Bondeville, Frakklandi.

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

България
Виатрис ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika
Viatris CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark
Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti
Viatris OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα
Viatris Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

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

France
Viatris Santé
Tél: + 33 4 37 25 75 00

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

Ireland
Viatris Limited
Tel: +353 1 8711600

Lietuva
Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg
Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Viatris Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

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

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

Norge
Viatris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich
Mylan Österreich GmbH
Tel: +43 1 86390

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

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

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

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

Suomi/Finland
Viatris Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

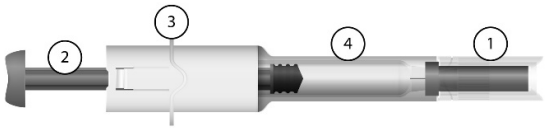
Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.

Upplýsingar á íslensku eru á http://www.serlyfjaskra.is.

Gerðir af öryggissprautum:
Tvær gerðir af öryggissprautum eru notaðar fyrir Arixtra, hannaðar til varnar gegn nálarstunguslysum eftir inndælingu. Önnur sprautugerðin er með **sjálfvirku** nálaröryggiskerfi og hin er með **handvirku** nálaröryggiskerfi.

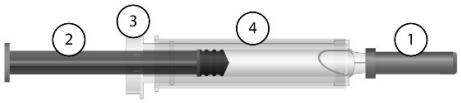
Hlutar sprautunnar:
① Nálarhlíf
② Stimpill
③ Handfang
④ Öryggishulstur

Mynd 1. Sprauta með **sjálfvirku** nálaröryggiskerfi

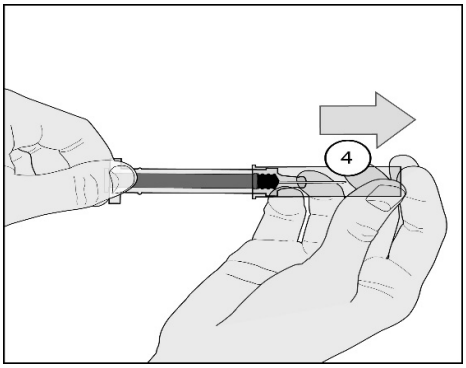


Sprauta **með handvirku** nálaröryggiskerfi

Mynd 2. Sprauta **með handvirku** nálaröryggiskerfi



Mynd 3. Sprauta **með handvirku** nálaröryggiskerfi, sýnt þegar öryggishulstur er dregið yfir nálina **EFTIR NOTKUN**



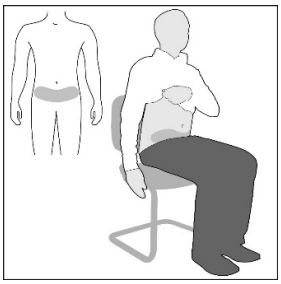
NOTKUNARLEIÐBEININGAR, SKREF FYRIR SKREF

Leiðbeiningar um notkun
Þessar leiðbeiningar eru fyrir báðar gerðir af sprautum (með sjálfvirku og handvirku nálaröryggiskerfi). Skýrt er tekið fram þar sem munur er á leiðbeiningum fyrir sprauturnar.

1. Þvoið hendur vandlega með vatni og sápu og þurrkið með handklæði.

2. Takið sprautuna úr öskjunni og athugið að:
- ekki sé komið fram yfir fyrningardagsetningu
- lausnin sé tær og litlaus og innihaldi ekki agnir
- sprautan hafi ekki verið opnuð eða skemmd

3. Sitjið eða liggið í þægilegri stöðu. Veljið stað neðan til á kvið (maga), a.m.k. 5 cm fyrir neðan nafla (mynd **A**).
Sprautið til skiptis vinstra og hægra megin neðarlega í kviðinn. Þetta hjálpar til við að draga úr óþægindum á stungustað.
Ef ekki er hægt að stinga neðarlega í kvið, skal ráðfæra sig við hjúkrunarfræðing eða lækninn.



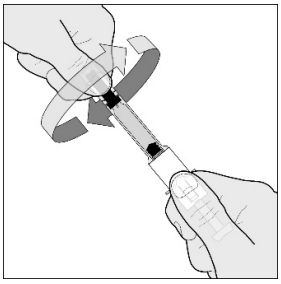
Mynd A

4. Hreinsið stungustaðinn með sprittþurrku.

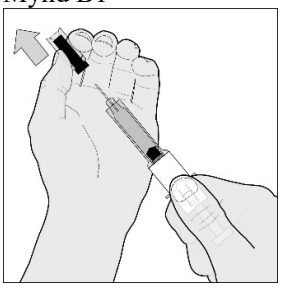
5. Fjarlægið nálarhlífina með því að snúa henni fyrst (mynd **B1**) og draga hana síðan í beinni línu af sprautunni (mynd **B2**).
Fargið nálarhlífinni.

Athugið - mikilvægt

- **Snertið ekki nálina** og látið hana ekki snerta neitt fyrir inndælingu.
- Eðlilegt er að lítil loftbóla sé í sprautunni. **Reynið ekki að fjarlægja loftbóluna fyrir inndælingu** - hluti lyfsins gæti tapast ef það er gert.

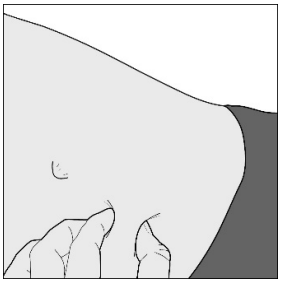


Mynd B1



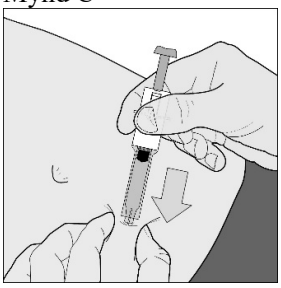
Mynd B2

6. Klípið hreinsuðu húðina varlega svo úr verði felling.
Haldið fellingunni milli þumals og vísifingurs þangað til inndælingu er lokið (mynd **C**).



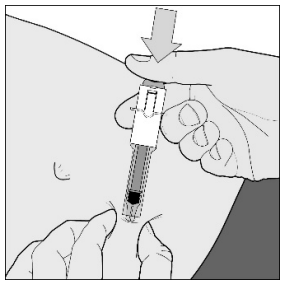
Mynd C

7. Haldið þétt um handfangið á sprautunni.
Stingið allri nálinni hornrétt inn í húðfellinguna (mynd **D**).



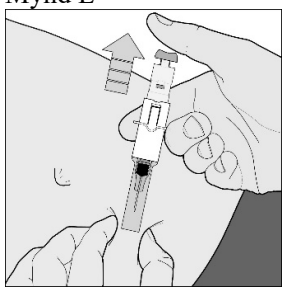
Mynd D

8. Sprautið ÖLLU innihaldi sprautunnar með því að þrýsta stimplinum eins langt niður og hægt er (mynd **E**).



Mynd E

Sprauta með sjálfvirku kerfi
9. Sleppið stimplinum og nálin fer sjálfkrafa úr húðinni til baka inn í öryggishulstrið þar sem hún læsist endanlega inni (mynd **F**).



Mynd F

Sprauta með handvirku kerfi

9. Eftir inndælingu, haldið sprautunni í annarri hendi með því að halda um öryggishulstrið og notið hina höndina til að halda um handfangið og dragið það ákveðið til baka. Þetta opnar hulstrið. Rennið hulstrinu upp með sprautunni þar til það læsist í stöðu yfir nálinni. Þetta er sýnt á mynd **3** í upphafi þessara leiðbeininga.

Notuðu sprautunni skal ekki fargað með heimilissorpi. Fargið henni eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur gefið fyrirmæli um.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml stungulyf, lausn
Fondaparinux natríum

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. **Upplýsingar um Arixtra og við hverju það er notað**
2. **Áður en byrjað er að nota Arixtra**
3. **Hvernig nota á Arixtra**
4. **Hugsanlegar aukaverkanir**
5. **Hvernig geyma á Arixtra**
6. **Pakkningar og aðrar upplýsingar**

1. Upplýsingar um Arixtra og við hverju það er notað

Arixtra er lyf sem stuðlar að því að koma í veg fyrir að blóðtappar myndist í æðum (*segavarnarlyf*).

Arixtra inniheldur samtengt efnasamband sem nefnist fondaparinux natríum. Það kemur í veg fyrir að storkuþáttur Xa („tíu-A“) hafi áhrif í blóðinu og kemur þannig í veg fyrir að óæskilegir blóðtappar (*segar*) myndist í æðunum.

Arixtra er notað til að:
- koma í veg fyrir myndun blóðtappa í æðum fóta eða lungna eftir bæklunarskurðaðgerð (svo sem mjaðmar- eða hnéskurðaðgerðir) eða aðgerðir í kviðarholi
- koma í veg fyrir myndun blóðtappa við og í kjölfar rúmlegu vegna bráðra veikinda
- meðhöndla sumar tegundir af hjartaáföllum og alvarlegri hjartaöng (verk sem kemur fram vegna þrenginga í slagæðum í hjarta).
- meðhöndla blóðtappa í æðum nálægt yfirborði húðar á fótleggjum (*blóðsega í grunnlægum bláæðum)*.

2. Áður en byrjað er að nota Arixtra

Ekki má nota Arixtra
- **ef um er að ræða ofnæmi** fyrir fondaparinux natríum eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- **ef um er að ræða mikla blæðingu**
- **ef um er að ræða bakteríusýkingu í hjarta**
- **ef um er að ræða alvarlegan nýrnasjúkdóm.**

→ **Láttu lækninn vita** ef eitthvað af þessu á við um þig. Ef svo er mátt þú **ekki** nota Arixtra.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Arixtra
Leitið ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en Arixtra er notað:

- ef þú hefur áður fengið fylgikvilla sem ollu fækkun blóðflagna meðan á meðferð með heparíni eða heparín-líkum lyfjum stóð (blóðflagnafæð af völdum heparíns)
- ef hætta er á mikilli blæðingu, m.a. :
  - **magasár**
  - **blæðingakvillar**
  - nýleg **heilablæðing** (*blæðing innan höfuðkúpu*)
  - **nýleg aðgerð** á heila, hrygg eða auga
- ef um er að ræða alvarlegan lifrarsjúkdóm
- ef um er að ræða nýrnasjúkdóm
- ef þú ert 75 ára eða eldri
- ef þú ert léttari en 50 kg.

→ **Láttu lækninn vita** ef eitthvað af þessu á við um þig.

Börn og unglingar
Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á notkun Arixtra hjá börnum og unglingum undir 17 ára aldri.

Notkun annarra lyfja samhliða Arixtra
Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um lyf sem fengin eru án lyfseðils. Sum önnur lyf geta haft áhrif á verkun Arixtra eða orðið fyrir áhrifum af völdum Arixtra.

Meðganga og brjóstagjöf
Arixtra ætti ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til. Ekki er mælt með því að hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Arixtra stendur. Við **meðgöngu**, **brjóstagjöf**, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Arixtra inniheldur natríum
Þetta lyf inniheldur minna en 23 mg af natríum í hverjum skammti og er því í raun natríumlaust.

Arixtra sprauta getur innihaldið latex
Nálarhlífin á sprautunni getur innihaldið latex, sem hugsanlega getur valdið ofnæmisviðbrögðum hjá einstaklingum sem eru viðkvæmir fyrir latexi.

➔ **Láttu lækninn vita** ef þú ert með ofnæmi fyrir latexi, áður en meðferð með Arixtra hefst.

3. Hvernig nota á Arixtra

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er 2,5 mg einu sinni á dag, gefin með inndælingu á u.þ.b. sama tíma dag hvern.

Ef þú ert með nýrnasjúkdóm getur verið að skammturinn verði lækkaður í 1,5 mg einu sinni á dag.

Hvernig Arixtra er gefið
- Arixtra er gefið með inndælingu undir húð, í húðfellingu neðarlega á kvið. Sprauturnar eru áfylltar nákvæmlega með skammtinum sem þú þarft. Sprauturnar eru mismunandi eftir því hvort skammturinn er 2,5 mg eða 1,5 mg. **Sjá leiðbeiningar um notkun, skref fyrir skref, á bakhliðinni**. Ef um er að ræða meðferð gegn ákveðnum tegundum hjartaáfalla gæti heilbrigðisstarfsmaður gefið fyrsta skammtinn í æð.
- **Ekki** skal sprauta Arixtra í vöðva.

Hve lengi á að nota Arixtra
Halda skal meðferð með Arixtra áfram eins lengi og læknirinn hefur gefið fyrirmæli um þar sem Arixtra kemur í veg fyrir alvarlegt ástand.

Ef stærri skammtur af Arixtra en mælt er fyrir um er notaður
Hafa skal samband við lækninn eða lyfjafræðing eins fljótt og unnt er og fá ráðleggingar vegna aukinnar hættu á blæðingu.

Ef gleymist að nota Arixtra
- Sprautaðu þig með skammtinum um leið og þú manst eftir honum. Ekki á að sprauta tvöföldum skammti til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.
- Ef þú ert ekki viss um hvað gera skal, spyrðu lækninn eða lyfjafræðing.

Ekki hætta að nota Arixtra án ráðlegginga
Ef meðferð er hætt fyrr en læknirinn hefur mælt fyrir um, er hætta á að blóðtappi myndist í bláæð fóta eða lungna. **Hafa skal samband við lækninn eða lyfjafræðing áður en meðferð er hætt.**

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Einkenni sem fylgjast þarf með

Alvarleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmi): Þau koma örsjaldan fyrir hjá einstaklingum (allt að 1 af hverjum 10.000) sem taka Arixtra. Einkenni eru:
- þroti, stundum í andliti eða munni (*ofsabjúgur*), sem veldur kyngingar- eða öndunarerfiðleikum
- lost

➔ **Hafið strax samband við lækni** ef þessi einkenni koma fram. **Hættið að taka Arixtra**.

Algengar aukaverkanir
Geta komið fyrir hjá **fleiri en 1 af hverjum 100 einstaklingum** sem nota Arixtra
- **Blæðing** (t.d. úr skurðsári, sári sem fyrir er í maga, blóðnasir, úr gómi, blóð í þvagi, blóðhósti, blæðing úr augum, blæðing í liðum, blæðing í legi)
- **Staðbundin uppsöfnun blóðs** (í hvaða líffæri/líkamsvef sem er)
- **Blóðleysi** (fækkun rauðra blóðfrumna)
- **Mar**

Sjaldgæfar aukaverkanir
Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum** sem nota Arixtra
- Þroti (*bjúgur*)
- Ógleði, uppköst
- Höfuðverkur
- Verkir
- Verkir fyrir brjósti
- Mæði
- Útbrot eða kláði í húð
- Vætlar úr skurðsári
- Hiti
- Fækkun eða fjölgun blóðflagna (blóðfrumur sem eru nauðsynlegar fyrir blóðstorknun)
- Hækkun sumra efna (*ensíma*) sem framleidd eru í lifur.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir
Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 1000** einstaklingum sem nota Arixtra
- Ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. kláði, þroti, útbrot)
- Innvortis blæðing í heila, lifur eða kviðarholi

- Kvíði eða rugl
- Yfirlið eða sundl, lágur blóðþrýstingur
- Syfja eða þreyta
- Andlitsroði
- Hósti
- Verkir í fótleggjum eða magaverkir
- Niðurgangur eða hægðatregða
- Meltingartruflanir
- Verkur og bólga á stungustað
- Sýkingar í sárum
- Hækkaður gallrauði (efni framleitt í lifur) í blóði
- Aukning köfnunarefnis, sem ekki er frá próteinum, í blóði
- Lækkun kalíums í blóði
- Verkur í efri hluta magans eða brjóstsviði.

Tilkynning aukaverkana
Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Arixtra

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Geymið við lægri hita en 25°C. Má ekki frjósa.
- Arixtra þarf ekki að geyma í kæli.

Ekki skal nota lyfið
- eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum og öskjunni
- ef vart verður við agnir í lausninni eða ef lausnin hefur upplitast
- ef vart verður við skemmdir á sprautu
- ef umbúðir sprautu hafa verið rofnar og hún ekki notuð strax.

Sprautum fargað:
Ekki má skola lyfjum eða sprautum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Arixtra inniheldur
- Virka innihaldsefnið er 2,5 mg af fondaparinux natríum í 0,5 ml af stungulyfi, lausn.

- Önnur innihaldsefni eru natríumklóríð, vatn fyrir stungulyf, saltsýra og/eða natríumhýdroxíð til þess að aðlaga sýrustigið (sjá kafla 2).

Arixtra inniheldur ekki neinar dýraafurðir.

Lýsing á útliti Arixtra og pakkningastærðir
Arixtra er tær og litlaus lausn til inndælingar. Það er í áfylltum einnota sprautum sem eru með öryggiskerfi til þess að koma í veg fyrir nálarstunguslys eftir notkun. Það er í pakkningum með 2, 7, 10 og 20 áfylltum sprautum (ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar).

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi:
Viatris Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Írland

Framleiðandi:
Aspen Notre Dame de Bondeville, 1 rue de l'Abbaye, F-76960 Notre Dame de Bondeville, Frakklandi.

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

България
Виатрис ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika
Viatris CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark
Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti
Viatris OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα
Viatris Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

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

France
Viatris Santé
Tél: + 33 4 37 25 75 00

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

Lietuva
Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg
Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Viatris Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

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

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

Norge
Viatris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich
Mylan Österreich GmbH
Tel: +43 1 86390

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

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

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Ireland
Viatris Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

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

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

Suomi/Finland
Viatris Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

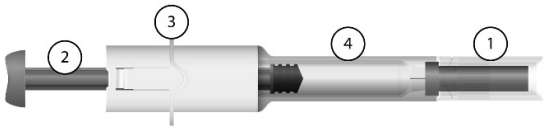
Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.

Upplýsingar á íslensku eru á http://www.serlyfjaskra.is.

Gerðir af öryggissprautum:
Tvær gerðir af öryggissprautum eru notaðar fyrir Arixtra, hannaðar til varnar gegn nálarstunguslysum eftir inndælingu. Önnur sprautugerðin er með **sjálfvirku** nálaröryggiskerfi og hin er með **handvirku** nálaröryggiskerfi.

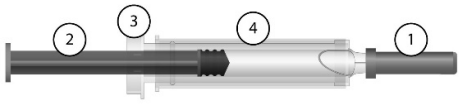
Hlutar sprautunnar:
① Nálarhlíf
② Stimpill
③ Handfang
④ Öryggishulstur

Mynd 1. Sprauta með sjálfvirku nálaröryggiskerfi

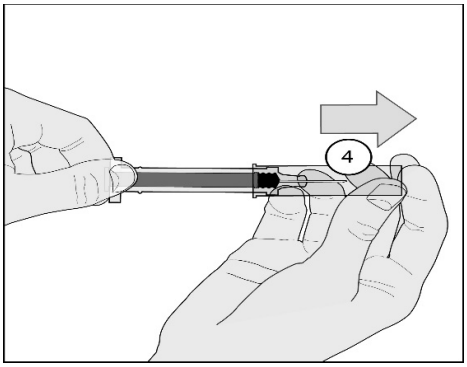


Sprauta **með handvirku** nálaröryggiskerfi

Mynd 2. Sprauta **með handvirku** nálaröryggiskerfi



Mynd 3. Sprauta **með handvirku** nálaröryggiskerfi, sýnt þegar öryggishulstur er dregið yfir nálina **EFTIR NOTKUN**



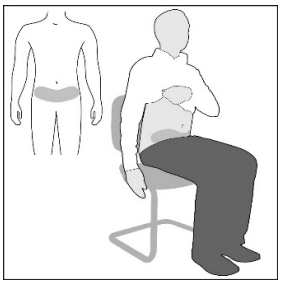
NOTKUNARLEIÐBEININGAR, SKREF FYRIR SKREF

Leiðbeiningar um notkun
Þessar leiðbeiningar eru fyrir báðar gerðir af sprautum (með sjálfvirku og handvirku nálaröryggiskerfi). Skýrt er tekið fram þar sem munur er á leiðbeiningum fyrir sprauturnar.

1. Þvoið hendur vandlega með vatni og sápu og þurrkið með handklæði.

2. Takið sprautuna úr öskjunni og athugið að:
- ekki sé komið fram yfir fyrningardagsetningu
- lausnin sé tær og litlaus og innihaldi ekki agnir
- sprautan hafi ekki verið opnuð eða skemmd

3. Sitjið eða liggið í þægilegri stöðu. Veljið stað neðan til á kvið (maga), a.m.k. 5 cm fyrir neðan nafla (mynd **A**).
Sprautið til skiptis vinstra og hægra megin neðarlega í kviðinn. Þetta hjálpar til við að draga úr óþægindum á stungustað.
Ef ekki er hægt að stinga neðarlega í kvið, skal ráðfæra sig við hjúkrunarfræðing eða lækninn.



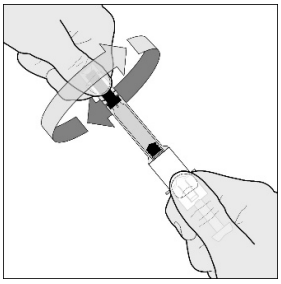
Mynd A

4. Hreinsið stungustaðinn með sprittþurrku.

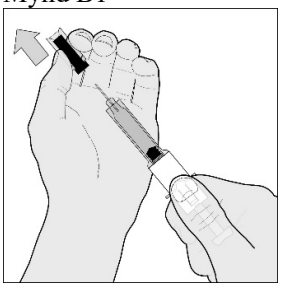
5. Fjarlægið nálarhlífina með því að snúa henni fyrst (mynd **B1**) og draga hana síðan í beinni línu af sprautunni (mynd **B2**).
Fargið nálarhlífinni.

Athugið - mikilvægt

- **Snertið ekki nálina** og látið hana ekki snerta neitt fyrir inndælingu.
- Eðlilegt er að lítil loftbóla sé í sprautunni. **Reynið ekki að fjarlægja loftbóluna fyrir inndælingu** - hluti lyfsins gæti tapast ef það er gert.

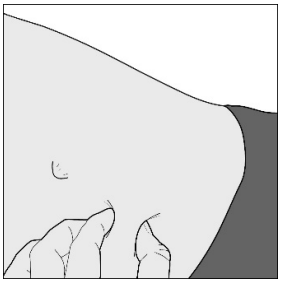


Mynd B1



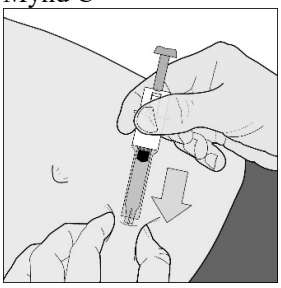
Mynd B2

6. Klípið hreinsuðu húðina varlega svo úr verði felling.
Haldið fellingunni milli þumals og vísifingurs þangað til inndælingu er lokið (mynd **C**).



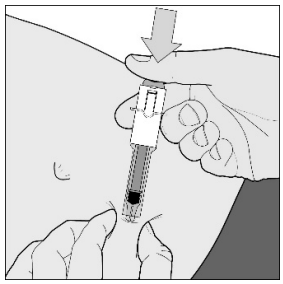
Mynd C

7. Haldið þétt um handfangið á sprautunni.
Stingið allri nálinni hornrétt inn í húðfellinguna (mynd **D**).



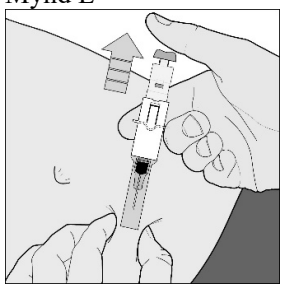
Mynd D

8. Sprautið ÖLLU innihaldi sprautunnar með því að þrýsta stimplinum eins langt niður og hægt er (mynd **E**).



Mynd E

Sprauta með sjálfvirku kerfi
9. Sleppið stimplinum og nálin fer sjálfkrafa úr húðinni til baka inn í öryggishulstrið þar sem hún læsist endanlega inni (mynd **F**).



Mynd F

Sprauta með handvirku kerfi

9. Eftir inndælingu, haldið sprautunni í annarri hendi með því að halda um öryggishulstrið og notið hina höndina til að halda um handfangið og dragið það ákveðið til baka. Þetta opnar hulstrið. Rennið hulstrinu upp með sprautunni þar til það læsist í stöðu yfir nálinni. Þetta er sýnt á mynd **3** í upphafi þessara leiðbeininga.

Notuðu sprautunni skal ekki fargað með heimilissorpi. Fargið henni eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur gefið fyrirmæli um.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Arixtra 5 mg/0,4 ml stungulyf, lausn
Arixtra 7,5 mg/0,6 ml stungulyf, lausn
Arixtra 10 mg/0,8 ml stungulyf, lausn
Fondaparinux natríum

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. **Upplýsingar um Arixtra og við hverju það er notað**
2. **Áður en byrjað er að nota Arixtra**
3. **Hvernig nota á Arixtra**
4. **Hugsanlegar aukaverkanir**
5. **Hvernig geyma á Arixtra**
6. **Pakkningar og aðrar upplýsingar**

1. Upplýsingar um Arixtra og við hverju það er notað

Arixtra er lyf til meðferðar eða sem fyrirbyggjandi gegn blóðtöppum í æðum (segavarnarlyf).

Arixtra inniheldur samtengt efnasamband sem nefnist fondaparinux natríum. Það kemur í veg fyrir að storkuþáttur Xa („tíu-A“) hafi áhrif í blóðinu og kemur þannig í veg fyrir að óæskilegir blóðtappar (*segar*) myndist í æðunum.

Arixtra er notað til meðferðar hjá fullorðnum með blóðtappa í æðum fótleggja *(segamyndun í djúpum blácæðum)* **og/eða lungna** *(lungnasegarek)*.

2. Áður en byrjað er að nota Arixtra

Ekki má nota Arixtra
- **ef um er að ræða ofnæmi** fyrir fondaparinux natríum eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- **ef um er að ræða mikla blæðingu**
- **ef um er að ræða bakteríusýkingu í hjarta**
- **ef um er að ræða alvarlegan nýrnasjúkdóm**.

→ **Láttu lækninn vita** ef eitthvað af þessu á við um þig. Ef svo er mátt þú **ekki** nota Arixtra.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Arixtra
Leitið ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en Arixtra er notað:
- **ef þú hefur áður fengið fylgikvilla sem ollu fækkun blóðflagna meðan á meðferð með heparíni eða heparín-líkum lyfjum stóð (blóðflagnafæð af völdum heparíns)**
- **ef hætta er á mikilli blæðingu**, m.a.:
  - **magasár**
  - **blæðingakvillar**
  - nýleg **heilablæðing** (*blæðing innan höfuðkúpu*)
  - **nýleg aðgerð** á heila, hrygg eða auga

- **ef um er að ræða alvarlegan lifrarsjúkdóm**
- **ef um er að ræða nýrnasjúkdóm**
- **ef þú ert 75 ára eða eldri.**

→ **Láttu lækninn vita** ef eitthvað af þessu á við um þig.

Börn og unglingar
Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á notkun Arixtra hjá börnum og unglingum undir 17 ára aldri.

Notkun annarra lyfja samhliða Arixtra
Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um lyf sem fengin eru án lyfseðils. Sum önnur lyf geta haft áhrif á verkun Arixtra eða orðið fyrir áhrifum af völdum Arixtra.

Meðganga og brjóstagjöf
Arixtra ætti ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til. Ekki er mælt með því að hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Arixtra stendur. Við **meðgöngu**, **brjóstagjöf**, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Arixtra inniheldur natríum
Þetta lyf inniheldur minna en 23 mg af natríum í hverjum skammti og er því í raun natríumlaust.

Arixtra sprauta inniheldur latex
Nálarhlífin á sprautunni inniheldur latex, sem hugsanlega getur valdið ofnæmisviðbrögðum hjá einstaklingum sem eru viðkvæmir fyrir latexi.

➔ **Láttu lækninn vita** ef þú ert með ofnæmi fyrir latexi, áður en meðferð með Arixtra hefst.

3. Hvernig nota á Arixtra

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum eða lyfjafræðingi.

Þyngd	**Venjulegur skammtur**
Undir 50 kg	5 mg einu sinni á dag
Á bilinu 50 kg til 100 kg	7,5 mg einu sinni á dag
Yfir 100 kg	10 mg einu sinni á dag. Þessi skammtur gæti verið minnkaður í 7,5 mg einu sinni dag ef um miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi er að ræða.

Lyfið skal gefið með inndælingu á u.þ.b. sama tíma dag hvern.

Hvernig Arixtra er gefið
- Arixtra er gefið með inndælingu undir húð, í húðfellingu neðarlega á kvið. **Sjá leiðbeiningar um notkun, skref fyrir skref, á bakhliðinni**. Sprauturnar eru áfylltar nákvæmlega með skammtinum sem þú þarft. Sprauturnar eru mismunandi eftir því hvort skammturinn er 5 mg, 7,5 mg eða 10 mg.
- **Ekki** skal sprauta Arixtra í vöðva.

Hve lengi á á að nota Arixtra
Halda skal meðferð með Arixtra áfram eins lengi og læknirinn hefur gefið fyrirmæli um þar sem Arixtra kemur í veg fyrir alvarlegt ástand.

Ef stærri skammtur af Arixtra en mælt er fyrir um er notaður
Hafa skal samband við lækninn eða lyfjafræðing eins fljótt og unnt er og fá ráðleggingar vegna aukinnar hættu á blæðingu.

Ef gleymist að nota Arixtra
- Sprautaðu þig með skammtinum um leið og þú manst eftir honum. Ekki á að sprauta tvöföldum skammti til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.
- Ef þú ert ekki viss um hvað gera skal, spyrðu lækninn eða lyfjafræðing.

Ekki hætta að nota Arixtra án ráðlegginga
Ef meðferð er hætt fyrr en læknirinn hefur mælt fyrir um er hætta á að meðferðin við blóðtappanum bregðist og einnig getur verið hætta á að nýr blóðtappi myndist í bláæð fóta eða lungna. **Hafa skal samband við lækninn eða lyfjafræðing áður en meðferð er hætt**.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Einkenni sem fylgjast þarf með

Alvarleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmi): Þau koma örsjaldan fyrir hjá einstaklingum (allt að 1 af hverjum 10.000) sem taka Arixtra. Einkenni eru:
- þroti, stundum í andliti eða munni (*ofsabjúgur*), sem veldur kyngingar- eða öndunarerfiðleikum
- lost

➔ **Hafið strax samband við lækni** ef þessi einkenni koma fram. **Hættið að taka Arixtra**.

Algengar aukaverkanir
Geta komið fyrir hjá **fleiri en 1 af hverjum 100 einstaklingum** sem nota Arixtra
- **Blæðing** (t.d. úr skurðsári, sári sem fyrir er í maga, blóðnasir, úr gómi, blóð í þvagi, blóðhósti, blæðing úr augum, blæðing í liðum, blæðing í legi)
- **Staðbundin uppsöfnun blóðs** (í hvaða líffæri/líkamsvef sem er)
- **Blóðleysi** (fækkun rauðra blóðkorna)
- **Mar**

Sjaldgæfar aukaverkanir
Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum** sem nota Arixtra
- Þroti (*bjúgur*)
- Höfuðverkur
- Verkir
- Verkir fyrir brjósti
- Mæði
- Útbrot eða kláði í húð
- Vætlar úr skurðsári
- Hiti
- Ógleði, uppköst
- Fækkun eða fjölgun blóðflagna (blóðfrumur sem eru nauðsynlegar fyrir blóðstorknun)
- Hækkun sumra efna (*ensíma*) sem framleidd eru í lifur.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir
Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 1000** einstaklingum sem nota Arixtra
- Ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. kláði, þroti, útbrot)
- Innvortis blæðing í heila, lifur eða kviðarholi
- Kvíði eða ringlun
- Yfirlið eða sundl, lágur blóðþrýstingur

- Syfja eða þreyta
- Andlitsroði
- Hósti
- Verkur og þroti á stungustað
- Sýking í sári
- Aukning á köfnunarefni í blóði sem ekki kemur frá próteinum
- Verkir í fótum eða magaverkur
- Meltingartruflanir
- Niðurgangur eða hægðatregða
- Hækkaður gallrauði (efni framleitt í lifur) í blóði
- Lækkun kalíums í blóði
- Verkur í efri hluta magans eða brjóstsviði.

Tilkynning aukaverkana
Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Arixtra

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Geymið við lægri hita en 25°C. Má ekki frjósa.
- Arixtra þarf ekki að geyma í kæli.

Ekki skal nota lyfið
- eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum og öskjunni
- ef vart verður við agnir í lausninni eða ef lausnin hefur upplitast
- ef vart verður við skemmdir á sprautu
- ef umbúðir sprautu hafa verið rofnar og hún ekki notuð strax.

Sprautum fargað:
Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Arixtra inniheldur
Virka innihaldsefnið er:
- 5 mg af fondaparinux natríum í 0,4 ml af stungulyfi, lausn.
- 7,5 mg af fondaparinux natríum í 0,6 ml af stungulyfi, lausn.
- 10 mg af fondaparinux natríum í 0,8 ml af stungulyfi, lausn.

Önnur innihaldsefni eru natríumklóríð, vatn fyrir stungulyf, saltsýra og/eða natríumhýdroxíð til þess að aðlaga sýrustigið (sjá kafla 2).

Arixtra inniheldur ekki neinar dýraafurðir.

Lýsing á útliti Arixtra og pakkningastærðir
Arixtra er tær og litlaus til daufgul lausn til inndælingar. Það er í áfylltum einnota sprautum sem eru með öryggiskerfi til þess að koma í veg fyrir nálarstunguslys eftir notkun.
Það er í pakkningum með 2, 7, 10 og 20 áfylltum sprautum (ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar).

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi:
Viatris Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Írland

Framleiðandi:
Aspen Notre Dame de Bondeville, 1 rue de l'Abbaye, F-76960 Notre Dame de Bondeville, Frakklandi.

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

България
Виатрис ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika
Viatris CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark
Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti
Viatris OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα
Viatris Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

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

France
Viatris Santé
Tél: + 33 4 37 25 75 00

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

Lietuva
Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg
Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Viatris Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

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

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

Norge
Viatris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich
Mylan Österreich GmbH
Tel: +43 1 86390

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

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

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Ireland
Viatris Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

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

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

Suomi/Finland
Viatris Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

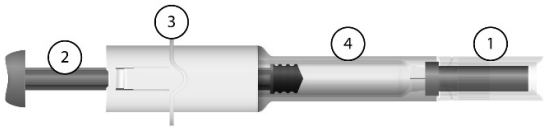
Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.

Upplýsingar á íslensku eru á http://www.serlyfjaskra.is.

Gerðir af öryggissprautum:
Tvær gerðir af öryggissprautum eru notaðar fyrir Arixtra, hannaðar til varnar gegn nálarstunguslysum eftir inndælingu. Önnur sprautugerðin er með **sjálfvirku** nálaröryggiskerfi og hin er með **handvirku** nálaröryggiskerfi.

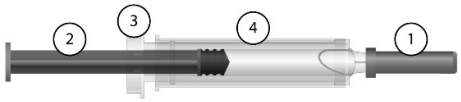
Hlutar sprautunnar:
① Nálarhlíf
② Stimpill
③ Handfang
④ Öryggishulstur

Mynd 1. Sprauta með **sjálfvirku** nálaröryggiskerfi

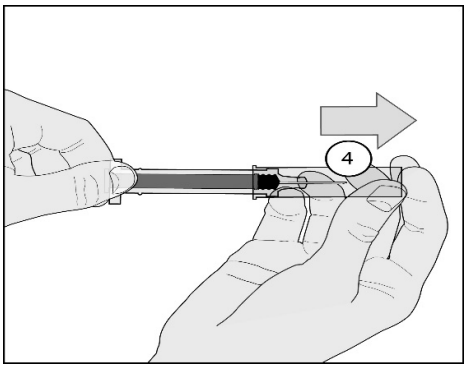


Sprauta **með handvirku** nálaröryggiskerfi

Mynd 2. Sprauta **með handvirku** nálaröryggiskerfi



Mynd 3. Sprauta **með handvirku** nálaröryggiskerfi, sýnt þegar öryggishulstur er dregið yfir nálina **EFTIR NOTKUN**



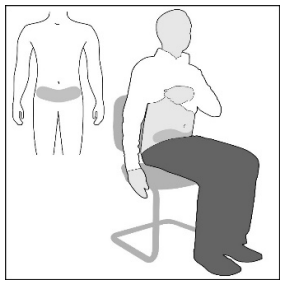
NOTKUNARLEIÐBEININGAR, SKREF FYRIR SKREF

Leiðbeiningar um notkun
Þessar leiðbeiningar eru fyrir báðar gerðir af sprautum (með sjálfvirku og handvirku nálaröryggiskerfi). Skýrt er tekið fram þar sem munur er á leiðbeiningum fyrir sprauturnar.

1. Þvoið hendur vandlega með vatni og sápu og þurrkið með handklæði.

2. Takið sprautuna úr öskjunni og athugið að:
- ekki sé komið fram yfir fyrningardagsetningu
- lausnin sé tær og litlaus til daufgul og innihaldi ekki agnir
- sprautan hafi ekki verið opnuð eða skemmd

3. Sitjið eða liggið í þægilegri stöðu. Veljið stað neðan til á kvið (maga), a.m.k. 5 cm fyrir neðan nafla (mynd **A**).
Sprautið til skiptis vinstra og hægra megin neðarlega í kviðinn. Þetta hjálpar til við að draga úr óþægindum á stungustað.
Ef ekki er hægt að stinga neðarlega í kvið, skal ráðfæra sig við hjúkrunarfræðing eða lækninn.



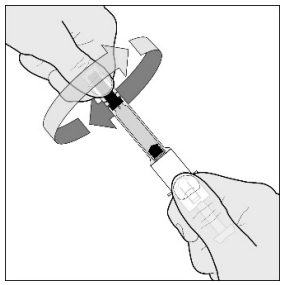
Mynd A

4. Hreinsið stungustaðinn með sprittþurrku.

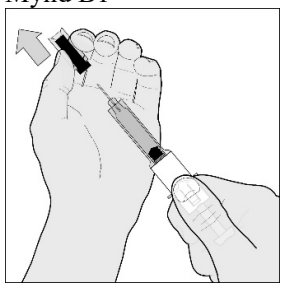
5. Fjarlægið nálarhlífina með því að snúa henni fyrst (mynd **B1**) og draga hana síðan í beinni línu af sprautunni (mynd **B2**).
Fargið nálarhlífinni.

Athugið - mikilvægt

- **Snertið ekki nálina** og látið hana ekki snerta neitt fyrir inndælingu.
- Eðlilegt er að lítil loftbóla sé í sprautunni. **Reynið ekki að fjarlægja loftbóluna fyrir inndælingu** - hluti lyfsins gæti tapast ef það er gert.

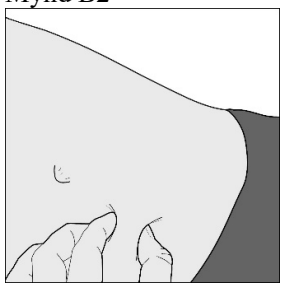


Mynd B1



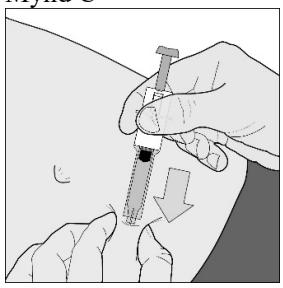
Mynd B2

6. Klípið hreinsuðu húðina varlega svo úr verði felling.
Haldið fellingunni milli þumals og vísifingurs þangað til inndælingu er lokið (mynd **C**).



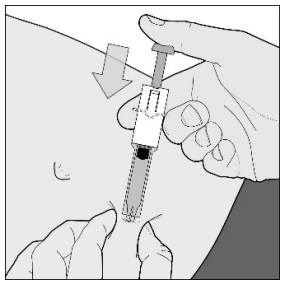
Mynd C

7. Haldið þétt um handfangið á sprautunni.
Stingið allri nálinni hornrétt inn í húðfellinguna (mynd **D**).



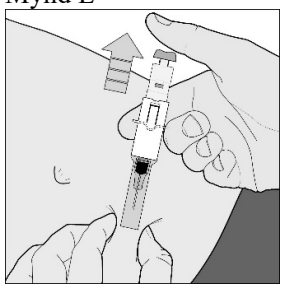
Mynd D

8. Sprautið ÖLLU innihaldi sprautunnar með því að þrýsta stimplinum eins langt niður og hægt er (mynd **E**).



Mynd E

Sprauta með sjálfvirku kerfi
9. Sleppið stimplinum og nálin fer sjálfkrafa úr húðinni til baka inn í öryggishulstrið þar sem hún læsist endanlega inni (mynd **F**).



Mynd F

Sprauta með handvirku kerfi

9. Eftir inndælingu, haldið sprautunni í annarri hendi með því að halda um öryggishulstrið og notið hina höndina til að halda um handfangið og dragið það ákveðið til baka. Þetta opnar hulstrið. Rennið hulstrinu upp með sprautunni þar til það læsist í stöðu yfir nálinni. Þetta er sýnt á mynd **3** í upphafi þessara leiðbeininga.

Notuðu sprautunni skal ekki fargað með heimilissorpi. Fargið henni eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur gefið fyrirmæli um.