

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml injekčný roztok, naplnená injekčná striekačka.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá naplnená injekčná striekačka (0,3 ml) obsahuje 1,5 mg sodnej soli fondaparínu.

Pomocná látka so známym účinkom: Obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Roztok je číra a bezfarebná tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Prevenia venózných tromboembolických príhod (VTE) u dospelých, ktorí podstupujú závažné ortopedické operácie dolných končatín ako je operácia bedrovej zlomeniny, závažné operácie kolena alebo náhrada bedrového kĺbu.

Prevenia venózných tromboembolických príhod (VTE) u dospelých, ktorí podstupujú brušnú operáciu, u ktorých je vysoké riziko tromboembolických komplikácií, ako sú pacienti, ktorí podstupujú brušnú operáciu rakoviny (pozri časť 5.1).

Prevenia venózných tromboembolických príhod (VTE) u dospelých internistických pacientov, u ktorých je vysoké riziko VTE a ktorí sú imobilizovaní v dôsledku akútneho ochorenia, akým je napríklad srdcová nedostatočnosť a/alebo akútne poruchy dýchacej sústavy a/alebo akútne infekčné alebo zápalové ochorenie.

Liečba dospelých s akútnou symptomatickou spontánnou trombózou povrchových žíl dolných končatín bez sprievodnej hlbkej žilovej trombózy (pozri časti 4.2 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Pacienti, ktorí podstupujú závažné ortopedické alebo brušné operácie

Odporúčaná dávka fondaparínu je 2,5 mg jedenkrát denne subkutánne podaná postoperačne.

Počiatočná dávka musí byť aplikovaná 6 hodín po ukončení operácie, za predpokladu, že bola dosiahnutá hemostáza.

Liečba musí pokračovať do vymiznutia rizika venózneho tromboembolizmu, zvyčajne až dovtedy, kým nie je pacient ambulantný, minimálne 5 až 9 dní po operácii. Na základe skúseností sa zistilo, že u pacientov po operácii bedrovej zlomeniny pretrváva riziko VTE aj viac ako 9 dní po operácii. U týchto pacientov sa musí zväžiť predĺžená profylaxia fondaparínom počas ďalších 24 dní (pozri časť 5.1).

Internistickí pacienti, ktorí majú vysoké riziko tromboembolických komplikácií na základe individuálneho posúdenia rizika

Odporúčaná dávka fondaparínu je 2,5 mg jedenkrát denne podaná subkutánnou injekciou. Dĺžka liečby 6 - 14 dní bola klinicky študovaná u internistických pacientov (pozri časť 5.1).

Liečba trombózy povrchových žíl

Odporúčaná dávka fondaparínu je 2,5 mg jedenkrát denne podaná subkutánnou injekciou. Pacienti vhodní pre liečbu 2,5 mg fondaparínom musia mať akútnu, symptomatickú, izolovanú, spontánnu trombózu povrchových žíl dolných končatín, so zapáleným úsekom žily dlhým minimálne 5 cm a potvrdenú ultrasonografickým vyšetrením alebo inými objektívnymi metódami. Liečba sa má začať čo najskôr po stanovení diagnózy a po vylúčení sprievodnej hlbokej žilovej trombózy (HŽT) alebo trombózy povrchových žíl so zapáleným úsekom žily vzdialeným do 3 cm od safeno-femorálnej junkcie. Liečba má trvať minimálne 30 dní a u pacientov s vysokým rizikom tromboembolických komplikácií má trvať maximálne 45 dní (pozri časti 4.4 a 5.1). Pacientom sa môže odporučiť, aby si liek sami aplikovali, keď sa usúdi, že sú ochotní a schopní tak urobiť. Lekári majú poskytnúť jasné inštrukcie pre samoaplikáciu.

- *Pacienti, ktorí majú podstúpiť operáciu alebo iné invazívne zákroky*

U pacientov s trombózou povrchových žíl, ktorí majú podstúpiť operáciu alebo iné invazívne zákroky, sa fondaparín, pokiaľ je to možné, nemá podať počas 24 hodín pred operáciou.

Fondaparín sa môže znovu začať podávať najskôr 6 hodín po operácii, za predpokladu, že bola dosiahnutá hemostáza.

Špeciálne skupiny pacientov

U pacientov, ktorí podstupujú operácie, sa dôsledné dodržiavanie času podania prvej dávky fondaparínu vyžaduje u pacientov ≥ 75 rokov a/alebo s telesnou hmotnosťou < 50 kg a/alebo s poškodením funkcie obličiek s klírensom kreatinínu 20 až 50 ml/min.

Počiatočná dávka fondaparínu nemá byť podaná skôr ako do 6 hodín po ukončení operácie. Injekcia nesmie byť podaná, ak nebola stanovená hemostáza (pozri časť 4.4).

Poškodenie funkcie obličiek

- *Prevenčia VTE* - fondaparín nesmie byť podávaný pacientom s klírensom kreatinínu < 20 ml/min (pozri časť 4.3). U pacientov s klírensom kreatinínu v rozmedzí od 20 do 50 ml/min má byť dávka znížená na 1,5 mg jedenkrát denne (pozri časti 4.4 a 5.2). U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu > 50 ml/min) nie je potrebné zníženie dávky.
- *Liečba trombózy povrchových žíl* - fondaparín nesmie byť podávaný pacientom s klírensom kreatinínu < 20 ml/min (pozri časť 4.3). U pacientov s klírensom kreatinínu v rozmedzí od 20 do 50 ml/min má byť dávka znížená na 1,5 mg jedenkrát denne (pozri časti 4.4 a 5.2). U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu > 50 ml/min) nie je potrebné zníženie dávky. Bezpečnosť a účinnosť 1,5 mg dávky sa nesledovala (pozri časť 4.4).

Poškodenie funkcie pečene

- *Prevenčia VTE* - úprava dávky nie je potrebná u pacientov s miernym alebo stredne ťažkým poškodením funkcie pečene. U pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene musí byť fondaparín používaný opatrne, pretože táto skupina pacientov nebola skúmaná (pozri časti 4.4 a 5.2).
- *Liečba trombózy povrchových žíl* - bezpečnosť a účinnosť fondaparínu u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene sa nesledovala, preto sa fondaparín neodporúča podávať týmto pacientom (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia - fondaparín sa neodporúča používať u detí mladších ako 17 rokov kvôli chýbajúcim údajom o bezpečnosti a účinnosti.

Nízka telesná hmotnosť

- *Prevenčia VTE* - Pacienti s telesnou hmotnosťou < 50 kg majú vyššie riziko krvácania. Eliminácia fondaparínu klesá s hmotnosťou. U týchto pacientov sa musí fondaparín používať opatrne (pozri časť 4.4).
- *Liečba trombózy povrchových žíl* - Bezpečnosť a účinnosť fondaparínu u pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg sa nesledovala, preto sa fondaparín neodporúča podávať týmto pacientom (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Fondaparín je podávaný ležiacemu pacientovi hlbokou subkutánnou injekciou. Miesto podania sa má striedať z ľavej a pravej anterolaterálnej a ľavej a pravej posterolaterálnej brušnej steny. Vzduchovú bublinu z injekčnej striekačky pred aplikáciou injekcie nevytláčajte, aby sa predišlo úniku lieku pri používaní naplnených injekčných striekačiek. Do kožnej riasy držanej medzi palcom a ukazovákom musí byť kolmo vpichnutá celá dĺžka ihly. Kožná riasa musí byť držaná počas celej aplikácie injekcie.

Ďalšie pokyny na použitie a zaobchádzanie s liekom a likvidáciu, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- klinicky významné aktívne krvácanie
- akútna bakteriálna endokarditída
- ťažké poškodenie funkcie obličiek definované klírensom kreatinínu < 20 ml/min.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Fondaparín je určený len na subkutánne podávanie. Injekciu neaplikujte intramuskulárne.

Hemorágie

Fondaparín sa musí opatrne podávať pacientom, ktorí majú zvýšené riziko hemorágií, ako sú vrodené alebo získané krvácavé poruchy (napr. počet krvných doštičiek < 50 000/mm³), s aktívnou vredovou gastrointestinálnou chorobou a nedávnym intrakraniálnym krvácaním alebo po nedávnej operácii mozgu, miechy alebo očí a v špeciálnych skupinách pacientov uvedených nižšie.

- *Pri prevencii VTE* - S fondaparínom súčasne nesmú byť podávané látky, ktoré môžu zvýrazniť riziko hemorágií. Medzi tieto látky patria desirudín, fibrinolytiká, antagonisty receptora GP IIb/IIIa, heparín, heparinoidy alebo nízkomolekulové heparíny (LMWH). V prípade potreby, súčasná liečba antagonistami vitamínu K má byť podávaná v súlade s informáciou uvedenou v časti 4.5. Ďalšie inhibítory krvných doštičiek (kyselina acetylsalicylová, dipyridamol, sulfipyrazón, tiklopidín alebo klopidoogrel) a NSAIDs musia byť používané opatrne. Ak je nevyhnutné súčasné podávanie, je potrebný starostlivý monitoring.
- *Pri liečbe trombózy povrchových žíl* - Fondaparín sa musí používať opatrne u pacientov, ktorí sú súčasne liečení inými liekmi, ktoré zvyšujú riziko hemorágií.

Pacienti s trombózou povrchových žíl

Pred začiatkom liečby fondaparínom sa musí potvrdiť prítomnosť trombózy povrchových žíl so zapáleným úsekom žily vzdialeným viac než 3 cm od safeno-femorálnej junkcie a vylúčiť sprievodná HŽT pomocou kompresnej ultrasonografie alebo iných objektívnych metód. Nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa použitia 2,5 mg fondaparínu u pacientov s trombózou povrchových žíl so sprievodnou HŽT alebo s trombózou povrchových žíl so zapáleným úsekom žily vzdialeným do 3 cm od safeno-femorálnej junkcie (pozri časti 4.2 a 5.1).

Bezpečnosť a účinnosť 2,5 mg fondaparínu sa nesledovala v nasledujúcich skupinách: pacienti s trombózou povrchových žíl po skleroterapii alebo ktorá vznikla ako komplikácia pri zavedení intravenózne kanyly, pacienti s trombózou povrchových žíl diagnostikovanou v predchádzajúcich 3

mesiacoch, pacienti s venóznou tromboembolickou chorobou diagnostikovanou v predchádzajúcich 6 mesiacoch, alebo pacienti s aktívnym karcinómom (pozri časti 4.2 a 5.1).

Spinálna/Epidurálna anestézia

U pacientov, ktorí podstupujú závažné ortopedické operácie, epidurálne alebo spinálne hematómy, ktoré môžu spôsobiť dlhodobú alebo trvalú paralýzu, sa nemôžu vylúčiť pri súčasnom podávaní fondaparínu a spinálnej/epidurálnej anestézie, alebo spinálnej punkcie. Riziko týchto zriedkavých príhod môže byť vyššie pri pooperačnom použití trvalých epidurálnych katétrov alebo pri súčasnom užívaní iných liekov vplývajúcich na hemostázu.

Starší pacienti

Staršia populácia má vyššie riziko krvácania. Pretože s vekom všeobecne klesajú obličkové funkcie, u starších pacientov môže byť pozorované znížené vylučovanie a zvýšená expozícia fondaparínu (pozri časť 5.2). Fondaparín musí byť u starších pacientov používaný opatrne (pozri časť 4.2).

Nízka telesná hmotnosť

- *Prevenca VTE* - Pacienti s telesnou hmotnosťou < 50 kg majú vyššie riziko krvácania. Eliminácia fondaparínu klesá s hmotnosťou. U týchto pacientov sa musí fondaparín používať opatrne (pozri časť 4.2).
- *Liečba trombózy povrchových žíl* - Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o použití fondaparínu na liečbu trombózy povrchových žíl u pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg. Preto sa fondaparín neodporúča na liečbu trombózy povrchových žíl u týchto pacientov (pozri časť 4.2).

Poškodenie funkcie obličiek

- *Prevenca VTE* - Fondaparín sa vylučuje prevažne obličkami. Pacienti s klírensom kreatinínu < 50 ml/min majú vyššie riziko krvácania a VTE a musia byť liečení opatrne (pozri časti 4.2, 4.3 a 5.2). K dispozícii sú obmedzené klinické údaje od pacientov s klírensom kreatinínu nižším ako 30 ml/min.
- *Liečba trombózy povrchových žíl* - Fondaparín nesmie byť podávaný pacientom s klírensom kreatinínu < 20 ml/min (pozri časť 4.3). U pacientov s klírensom kreatinínu v rozmedzí od 20 do 50 ml/min má byť dávka znížená na 1,5 mg jedenkrát denne (pozri časti 4.2 a 5.2). Bezpečnosť a účinnosť 1,5 mg dávky sa nesledovala.

Ťažké poškodenie funkcie pečene

- *Prevenca VTE* - Úprava dávky fondaparínu nie je potrebná. Fondaparín sa musí podávať s opatrnosťou kvôli zvýšenému riziku krvácania spôsobeného nedostatkom koagulačných faktorov u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene (pozri časť 4.2).
- *Liečba trombózy povrchových žíl* - Nie sú k dispozícii klinické údaje o použití fondaparínu na liečbu trombózy povrchových žíl u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene. Preto sa fondaparín neodporúča na liečbu trombózy povrchových žíl u týchto pacientov (pozri časť 4.2).

Pacienti s heparínom indukovanou trombocytopéniou

Fondaparín sa má používať opatrne u pacientov s anamnézou HIT. Účinnosť a bezpečnosť fondaparínu nebola formálne študovaná u pacientov s HIT typu II. Fondaparín sa neviaže na doštičkový faktor 4 a zvyčajne ani nereaguje krížovo so sérom od pacientov s heparínom indukovanou trombocytopéniou (HIT) typu II. U pacientov liečených fondaparínom sa však vyskytli zriedkavé, spontánne hlásené prípady HIT.

Alergia na latex

Ochranný kryt ihly naplnenej injekčnej striekačky obsahuje sušenú prírodnú latexovú gumu, ktorá môže vyvolať alergické reakcie u osôb citlivých na latex.

4.5 Liekové a iné interakcie

Riziko krvácania sa zvyšuje súčasným podávaním fondaparínu a látok, ktoré môžu zvýrazniť riziko hemorágií (pozri časť 4.4).

Perorálne antikoagulanciá (warfarín), inhibítory krvných doštičiek (kyselina acetylsalicylová), NSAIDs (piroxikam) a digoxín nemali interakcie s farmakokinetikou fondaparínu. Dávka fondaparínu (10 mg) v štúdiách interakcií bola vyššia ako odporúčaná dávka pre uvedené indikácie. Fondaparín neovplyvňoval ani INR aktivitu warfarínu, ani čas krvácania pri liečbe kyselinou acetylsalicylovou alebo piroxikamom, ani farmakokinetiku digoxínu v rovnovážnom stave.

Následná liečba ďalšími antikoagulačnými liekmi

Pri následnej liečbe heparínom alebo LMWH by vo všeobecnosti mala byť prvá injekcia podaná jeden deň po poslednej injekcii fondaparínu.

Ak je potrebná následná liečba antagonistami vitamínu K, potom má pokračovať liečba fondaparínom dovtedy, pokiaľ sa nedosiahne cieľová hodnota INR.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití fondaparínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách kvôli limitovanej expozícii neposkytujú dostatok údajov o účinkoch počas gravidity, embryonálneho/fetálneho vývoja, pôrodu a postnatálneho vývoja. Fondaparín sa má predpísať gravidným ženám iba v nevyhnutných prípadoch.

Laktácia

Fondaparín sa vylučuje do mlieka potkanov, nevie sa však či sa fondaparín vylučuje do ľudského mlieka. Dojčenie sa počas liečby fondaparínom neodporúča. Perorálna absorpcia dieťaťom je však nepravdepodobná.

Fertilita

Nie sú k dispozícii údaje o účinku fondaparínu na fertilitu u ľudí. Štúdie na zvieratách nepreukazujú žiaden účinok na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie závažné nežiaduce reakcie hlásené pri fondaparíne sú komplikácie z krvácania (na rôznych miestach vrátane zriedkavých prípadov intrakraniálneho/intracerebrálneho a retroperitoneálneho krvácania) a anémia. Fondaparín sa musí opatrne podávať pacientom, ktorí majú zvýšené riziko hemorágií (pozri časť 4.4).

Bezpečnosť fondaparínu sa hodnotila:

- na 3 595 pacientoch, ktorí podstúpili závažnú ortopedickú operáciu dolných končatín s liečbou až do 9 dní (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml a Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- na 327 pacientoch, ktorí podstúpili operáciu bedrovej zlomeniny s trojtýždňovou liečbou, ktorá nasledovala po iniciálnej jednotýždňovej profylaxii (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml a Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- na 1 407 pacientoch, ktorí podstúpili brušnú operáciu s liečbou až do 9 dní (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml a Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- na 425 internistických pacientoch, ktorí majú veľké riziko tromboembolických komplikácií liečených do 14 dní (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml a Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- na 10 057 pacientoch, ktorí podstúpili liečbu NAP alebo NSTEMI AKS (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)

- na 6 036 pacientoch, ktorí podstúpili liečbu STEMI AKS (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- na 2 517 pacientoch liečených na venóznym tromboembolizmus a liečených fondaparínom v priemere po dobu 7 dní (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 ml/0,6 ml a Arixtra 10 mg/0,8 ml)

Tieto nežiaduce reakcie majú byť interpretované v rámci kontextu chirurgických a internistických indikácií. Profil nežiaducich udalostí hlásený v programe AKS sa zhoduje s nežiaducimi reakciami na liek zistenými pri profylaxii VTE.

Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú zadefinované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

MedDRA triedy orgánových systémov	časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	menej časté ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	zriedkavé ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)
<i>Infekcie a nákazy</i>			pooperačné infekcie rany
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	anémia, pooperačné krvácanie, uterovaginálne krvácanie*, hemoptýza, hematúria, hematóm, krvácanie z ďasien, purpura, epistaxa, gastrointestinálne krvácanie, hemartróza*, očné krvácanie*, modriny*	trombocytopénia, trombocytémia, abnormálny počet krvných doštičiek, porucha koagulácie	retroperitoneálne krvácanie*, pečeňové, intrakraniálne/ intracerebrálne krvácanie*
<i>Poruchy imunitného systému</i>			alergická reakcia (vrátane veľmi zriedkavých hlásení angioedému, anafylaktoidnej/ anafylaktickej reakcie)
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>			hypokaliémia, vzostup nebielkovinového dusíka (Npn) ^{1*}
<i>Poruchy nervového systému</i>		bolesť hlavy	úzkosť, zmätenosť, závrat, somnolencia, vertigo
<i>Poruchy ciev</i>			hypotenzia
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>		dyspnoe	kašeľ
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>		nauzea, vracanie	bolesť brucha, dyspepsia, gastritída, zápcha, hnačka
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>		abnormálne výsledky pečeňových funkčných testov, zvýšené hladiny pečeňových enzýmov	bilirubinémia
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>		vyrážka erytematózna, pruritus	

MedDRA triedy orgánových systémov	časté (≥ 1/100, < 1/10)	menej časté (≥ 1/1 000, < 1/100)	zriedkavé (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		edém, periférny edém, bolesť, horúčka, bolesť na hrudníku, presakovanie z rany	reakcia v mieste podania injekcie, bolesť nôh, únava, sčervenanie tváre, synkopa, návaly horúčavy, genitálny edém

⁽¹⁾ Npn reprezentuje nebielkovinový dusík ako urea, kyselina močová, aminokyseliny atď.

* Nežiaduce reakcie sa vyskytli pri vyšších dávkach 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml a 10 mg/0,8 ml.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Dávky fondaparínu nad odporúčaný režim môžu viesť k zvýšenému riziku krvácania. Nie je známe antidotum fondaparínu.

Pri predávkovaní spojenom s krváčovými komplikáciami sa liečba musí prerušiť a pátrať po primárnej príčine. Musí sa zvážiť začatie vhodnej liečby ako je chirurgická hemostáza, náhrada krvi, transfúzia čerstvej plazmy, plazmaferéza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotiká.

ATC kód: B01AX05

Farmakodynamické účinky

Fondaparín je syntetický a selektívny inhibítor aktivovaného faktora X (Xa). Antitrombotická aktivita fondaparínu je výsledkom selektívnej inhibície faktora Xa sprostredkovanou antitrombínom III (ATIII). Selektívnym naviazaním na ATIII, fondaparín potencieje (asi 300-krát) prirodzenú neutralizáciu faktora Xa sprostredkovanú ATIII. Neutralizácia faktora Xa preruší kaskádu zrážania krvi a inhibuje vznik trombínu a aj tvorbu trombu. Fondaparín neinaktivuje trombín (aktivovaný faktor II) a nemá žiadny vplyv na krvné doštičky.

Pri dávke 2,5 mg fondaparín neovplyvňuje výsledky bežného koagulačného vyšetrenia plazmy ako je aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT), aktivovaný čas zrážania (ACT) alebo protrombínový čas (PT)/medzinárodný normalizovaný pomer (INR), ani čas krvácania alebo fibrinolytickú aktivitu. Vyskytli sa však zriedkavé spontánne hlásené prípady predĺženia aPTT.

Fondaparín zvyčajne nereaguje skrížene so sérom pacientov s heparínom navodenou trombocytopéniou (HIT). Zaznamenali sa však zriedkavé spontánne hlásenia HIT u pacientov liečených fondaparínom.

Klinické štúdie

Prevenция venózných tromboembolických príhod (VTE) u pacientov, ktorí podstúpili závažnú ortopedickú operáciu dolnej končatiny s liečbou až do 9 dní

Klinický program fondaparínu bol naplánovaný tak, aby preukázal účinnosť fondaparínu v prevencii venózných tromboembolických príhod (VTE), to znamená proximálnu a distálnu hlbokú žilovú trombózu (HŽT) a pľúcnu embolizáciu (PE) u pacientov, ktorí podstúpili závažnú ortopedickú

operáciu dolných končatín ako je bedrová zlomenina, závažné operácie kolena alebo náhradu bedrového kĺbu. Vyše 8 000 pacientov (bedrová zlomenina - 1 711, náhrada bedrového kĺbu - 5 829, závažná operácia kolena - 1 367) bolo sledovaných v kontrolovaných klinických štúdiách II. a III. fázy Fondaparín 2,5 mg jedenkrát denne podaný 6 - 8 hodín pooperačne sa porovnával s enoxaparínom 40 mg jedenkrát denne podanými 12 hodín pred operáciou, alebo 30 mg dvakrát denne podaným 12 - 24 hodín po operácii.

V spoločnej analýze týchto štúdií bol odporúčaný dávkovací režim fondaparínu spojený so signifikantným poklesom (54 % [95 % CI, 44 %; 63 %]) výskytu HŽT v porovnaní s enoxaparínom až do 11. dňa po operácii bez ohľadu na typ vykonanej operácie. Väčšina sledovaných príhod bola diagnostikovaná plánovanou venografiou a pozostávala väčšinou z distálnej HŽT. Incidencia proximálnej HŽT bola tiež signifikantne znížená. Incidencia symptomatickej VTE, vrátane PE, nebola signifikantne rozdielna medzi liečenými skupinami.

V štúdiách porovnávajúcich enoxaparín 40 mg jedenkrát denne, podaný 12 hodín pred operáciou, sa závažné krvácanie pozorovalo u 2,8 % pacientov liečených odporúčanou dávkou fondaparínu, v porovnaní s 2,6 % pri enoxaparíne.

Prevenia venózných tromboembolických príhod (VTE) u pacientov, ktorí podstúpili operáciu bedrovej zlomeniny s liečbou až 24 dní, ktorá nasledovala po iniciálnej jednotýždňovej profylaxii

V randomizovanej, dvojito zaslepenej klinickej skúške bolo následne po operácii bedrovej zlomeniny liečených 737 pacientov fondaparínom 2,5 mg jedenkrát denne v priebehu 7 +/- 1 dní. Na konci tohto obdobia bolo zrandomizovaných 656 pacientov, ktorí užívali fondaparín 2,5 mg jedenkrát denne alebo placebo v priebehu ďalších 21 +/- 2 dní. Fondaparín spôsobil signifikantné zníženie celkového výskytu VTE v porovnaní s placebom [3 pacienti (1,4 %) oproti 77 pacientom (35 %)]. Väčšina (70/80) zaznamenaných VTE príhod boli venograficky zistené nesymptomatické prípady HŽT. Fondaparín taktiež signifikantne znížil výskyt symptomatických VTE (HŽT a/alebo PE) [1 (0,3 %) oproti 9 (2,7 %) pacientom] vrátane dvoch smrteľných PE hlásených v skupine s placebom. Závažné krvácania, všetky v operačnom poli spolu s nefatálnymi sa pozorovali u 8 pacientov (2,4 %) liečených fondaparínom 2,5 mg v porovnaní s 2 (0,6 %), ktorým bolo podávané placebo.

Prevenia venózných tromboembolických príhod (VTE) u pacientov, ktorí podstúpili brušnú operáciu, u ktorých je vysoké riziko tromboembolických komplikácií, ako sú pacienti, ktorí podstúpili brušnú operáciu rakoviny

V dvojito zaslepenej klinickej štúdii bolo zrandomizovaných 2 927 pacientov, ktorí užívali fondaparín 2,5 mg jedenkrát denne alebo dalteparín 5 000 IU jedenkrát denne, s jednou 2 500 IU predoperačnou injekciou a prvou 2 500 IU pooperačnou injekciou, po dobu 7 ± 2 dní. Hlavnými operačnými poliami boli hrubé črevo/rektum, žalúdok, pečeň, cholecystektómia alebo iné žľčové cesty. Šesťdesiatdeväť percent pacientov podstúpilo operáciu kvôli rakovine. Pacienti, ktorí podstúpili urologickú operáciu (inú ako operáciu obličiek) alebo gynekologickú operáciu, laparoskopickú operáciu alebo operáciu ciev, neboli zaradení do štúdie.

V tejto štúdii bola incidencia celkových VTE 4,6 % (47/1 027) pri fondaparíne, oproti 6,1 %: (62/1 021) pri dalteparíne: zníženie percenta pravdepodobnosti [95 % CI] = -25,8 % [-49,7 %, 9,5 %]. Rozdiel vo výskyte celkových VTE medzi liečenými skupinami, ktorý nebol štatisticky signifikantný, bol hlavne dôsledkom zníženia asymptomatickej distálnej DVT. Incidencia symptomatickej DVT bola medzi liečenými skupinami podobná: 6 pacientov (0,4 %) v skupine s fondaparínom oproti 5 pacientom (0,3 %) v skupine s dalteparínom. Vo veľkej podskupine pacientov, ktorí podstúpili operáciu rakoviny (69 % populácie pacientov), bol výskyt VTE 4,7 % v skupine s fondaparínom, oproti 7,7 % v skupine s dalteparínom.

Závažné krvácanie bolo pozorované u 3,4 % pacientov v skupine s fondaparínom a u 2,4 % v skupine s dalteparínom.

Prevenca venózných tromboembolických príhod (VTE) u internistických pacientov, u ktorých je vysoké riziko tromboembolických komplikácií v dôsledku obmedzenej pohyblivosti počas akútneho ochorenia

V randomizovanej dvojito zaslepenej klinickej štúdii bolo 839 pacientov liečených fondaparínom 2,5 mg jedenkrát denne alebo placebom po dobu 6 - 14 dní. Táto štúdia zahŕňala internistických pacientov s akútnym ochorením, vo veku ≥ 60 rokov, u ktorých sa vyžadoval pokoj na lôžku najmenej štyri dni a ktorí boli hospitalizovaní pre kongestívne srdcové zlyhanie NYHA triedy III/IV a/alebo akútne respiračné ochorenie a/alebo akútne infekčné alebo zápalové ochorenie. Fondaparín signifikantne redukoval celkový výskyt VTE v porovnaní s placebom [18 pacientov (5,6 %) vs 34 pacientov (10,5 %)]. Vyskytla sa hlavne asymptomatická distálna DVT. Fondaparín tiež signifikantne redukoval výskyt posudzovaných fatálnych PE [0 pacientov (0,0 %) vs 5 pacientov (1,2 %)]. Závažné krvácanie bolo pozorované u 1 pacienta (0,2 %) v každej skupine.

Liečba pacientov s akútnou symptomatickou spontánnou trombózou povrchových žíl bez sprievodnej hlbokaj žilovej trombózy (HŽT)

Randomizovaná, dvojito zaslepená, klinická štúdia (CALISTO) zahŕňala 3 002 pacientov s akútnou symptomatickou izolovanou, spontánnou trombózou povrchových žíl dolných končatín so zapáleným úsekom žily dlhým minimálne 5 cm, potvrdenou kompresnou ultrasonografiou. Pacienti neboli do štúdie zaradení, ak mali sprievodnú HŽT alebo trombózu povrchových žíl so zapáleným úsekom žily vzdialeným do 3 cm od safeno-femorálnej junkcie. Pacienti boli zo štúdie vylúčení, ak mali ťažké poškodenie funkcie pečene, ťažké poškodenie funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min), nízku telesnú hmotnosť (< 50 kg), aktívny karcinóm, symptomatickú PE (plúcnu embóliu) alebo nedávno diagnostikovanú HŽT/PE (pred < 6 mesiacmi) alebo trombózu povrchových žíl (pred < 90 dňami), alebo trombózu povrchových žíl spojenú so skleroterapiou alebo ako komplikáciu pri zavedení i.v. kanyly, alebo ak mali vysoké riziko krvácania.

Pacientom sa náhodne prideliť liečba fondaparínom v dávke 2,5 mg jedenkrát denne, alebo placebom, ktorá trvala 45 dní a podávala sa ako doplnok k elastickým pančuchám, analgetickým a/alebo topickým protizápalovým liekom zo skupiny NSAID. Sledovanie trvalo až do 77. dňa. Populáciu v štúdii tvorili zo 64 % ženy, s mediánom veku 58 rokov a 4,4 % pacientov malo klírens kreatinínu < 50 ml/min.

Primárny cieľ účinnosti, ktorý bol zložený zo symptomatickej PE, symptomatickej HŽT, extenzie symptomatickej trombózy povrchových žíl, opakovaného výskytu symptomatickej trombózy povrchových žíl alebo úmrtia do 47. dňa, sa významne znížil z 5,9 % u pacientov liečených placebom na 0,9 % u pacientov liečených fondaparínom v dávke 2,5 mg (zníženie relatívneho rizika: 85,2 %; 95 % CI, 73,7 % až 91,7 % [$p < 0,001$]). Výskyt každej tromboembolickej zložky primárneho cieľa sa taktiež významne znížil u pacientov liečených fondaparínom, a to nasledovne: symptomatická PE [0 (0 %) oproti 5 (0,3 %) ($p = 0,031$)], symptomatická HŽT [3 (0,2 %) oproti 18 (1,2 %); zníženie relatívneho rizika 83,4 % ($p < 0,001$)], extenzia symptomatickej trombózy povrchových žíl [4 (0,3 %) oproti 51 (3,4 %); zníženie relatívneho rizika 92,2 % ($p < 0,001$)], opakovaný výskyt symptomatickej trombózy povrchových žíl [5 (0,3 %) oproti 24 (1,6 %); zníženie relatívneho rizika 79,2 % ($p < 0,001$)].

Úmrtnosť bola nízka a medzi liečebnými skupinami podobná, pričom došlo k 2 (0,1 %) úmrtiam v skupine liečenej fondaparínom oproti 1 (0,1 %) úmrtiu v skupine liečenej placebom.

Účinnosť bola zachovaná až do 77. dňa a bola konzistentná vo všetkých vopred definovaných podskupinách vrátane pacientov s varikóznymi žilami a pacientov s trombózou povrchových žíl lokalizovanou pod kolenom.

Závažné krvácanie sa počas liečby vyskytlo u 1 (0,1 %) pacienta liečeného fondaparínom a u 1 (0,1 %) pacienta liečeného placebom. Klinicky významné nezávažné krvácanie sa vyskytlo u 5 (0,3 %) pacientov liečených fondaparínom a u 8 (0,5 %) pacientov liečených placebom.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po subkutánnom podaní sa fondaparín úplne a rýchlo absorbuje (absolútna biologická dostupnosť 100 %). U mladých, zdravých jedincov sa dosiahla maximálna plazmatická koncentrácia (priemerná $C_{\max}$ = 0,34 mg/l) 2 hodiny po podaní jednej subkutánnej injekcie fondaparínu s dávkou 2,5 mg. 25 minút po podaní dávky sa dosiahne polovičná plazmatická koncentrácia priemernej $C_{\max}$.

U starších, zdravých jedincov je farmakokinetika fondaparínu lineárna v rozmedzí 2 až 8 mg podaného subkutánne. Dávkovaním jedenkrát denne sa dosiahne rovnovážny stav plazmatických hladín po 3 až 4 dňoch so zvýšením $C_{\max}$ a AUC 1,3-krát.

U pacientov podstupujúcich operačnú náhradu bedrového kĺbu, ktorí dostávajú fondaparín 2,5 mg jedenkrát denne, sa pre fondaparín predpokladá priemerný (CV%) rovnovážny stav farmakokinetických parametrov: $C_{\max}$ (mg/l) - 0,39 (31 %), $T_{\max}$ (h) - 2,8 (18 %) a $C_{\min}$ (mg/l) - 0,14 (56 %). U pacientov s bedrovou zlomeninou, spojenou s vyšším vekom, sú rovnovážne plazmatické koncentrácie fondaparínu: $C_{\max}$ (mg/l) - 0,50 (32 %), $C_{\min}$ (mg/l) - 0,19 (58 %).

Distribúcia

Distribučný objem fondaparínu je limitovaný (7 - 11 litrov). *In vitro* je fondaparín pevne a špecificky naviazaný na antitrombínovú bielkovinu s väzbou príslušnej plazmatickej koncentrácie (98,6 % až 97,0 % pri koncentráciách od 0,5 do 2 mg/l). Fondaparín sa významne neviaže na iné plazmatické bielkoviny vrátane faktora 4 krvných doštičiek (PF4).

Vzhľadom na to, že sa fondaparín neviaže významne na plazmatické bielkoviny, s výnimkou ATIII, neočakávajú sa žiadne interakcie s inými liekmi sprostredkované vytiesnením z väzobných miest na bielkovinách.

Biotransformácia

Aj keď to nie je celkom zhodnotené, nie sú dôkazy o metabolizme fondaparínu a obzvlášť o tvorbe aktívnych metabolitov.

Fondaparín neinhibuje CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, alebo CYP3A4) *in vitro*. Vzhľadom na to sa nepredpokladá, že fondaparín bude interagovať s inými liekmi *in vivo* inhibíciou metabolizmu sprostredkovaného CYP.

Eliminácia

Polčas eliminácie ($t_{1/2}$) u zdravých mladých jedincov je okolo 17 hodín a u starších zdravých jedincov okolo 21 hodín. V nezmenenej forme sa obličkami vylučuje 64 - 77 % fondaparínu.

Špeciálne skupiny pacientov

Deti a dospievajúci - v tejto populácii nebol fondaparín sledovaný v prevencii VTE alebo v liečbe trombózy povrchových žíl.

Starší pacienti - obličkové funkcie sa môžu s vekom znižovať, a preto môže byť u starších znížená eliminačná kapacita fondaparínu. U pacientov > 75 rokov, ktorí podstupujú ortopedické operácie bol vypočítaný plazmatický klírens 1,2- až 1,4-krát nižší ako u pacientov < 65 rokov.

Poškodenie funkcie obličiek - v porovnaní s pacientmi, ktorí majú normálne obličkové funkcie (klírens kreatinínu > 80 ml/min) mali pacienti s miernym poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu 50 až 80 ml/min) plazmatický klírens 1,2- až 1,4-krát nižší. Pacienti so stredne závažným poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 až 50 ml/min) ho mali v priemere dvakrát nižší. U pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) je plazmatický klírens približne päťkrát nižší v porovnaní s normálnymi obličkovými funkciami. Asociované hodnoty terminálneho polčasu boli u pacientov so stredne závažným poškodením obličiek 29 h a 72 h u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek.

Pohlavie - po úprave dávky podľa telesnej hmotnosti sa nepozorovali žiadne rozdiely medzi pohlaviami.

Rasa - farmakokinetické rozdiely spôsobené rasou neboli prospektívne študované. Štúdie vykonané na zdravých jedincoch v Ázii (Japonci) neodhalili odlišný farmakokinetický profil v porovnaní s beloškými zdravými jedincami. Podobne sa nepozorovali rozdiely v plazmatickom klírense medzi černoškými a beloškými pacientmi, ktorí podstúpili ortopedické operácie.

Telesná hmotnosť - plazmatický klírens fondaparínu rastie s telesnou hmotnosťou (9 % vzostup na 10 kg).

Poškodenie funkcie pečene - po jednorazovej, subkutánnej dávke fondaparínu podanej jedincom so stredne ťažkým poškodením funkcie pečene (Child-Pugh stupeň B) sa celková hodnota (t.j. viazaného a neviazaného fondaparínu) C_{max} znížila o 22 % a AUC o 39 % v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou pečene. U jedincov s poškodením funkcie pečene boli nižšie plazmatické koncentrácie fondaparínu pripisované zníženej väzbe na ATIII sekundárne spôsobenej nižšími plazmatickými koncentraciami ATIII, čo malo za následok zvýšený renálny klírens fondaparínu. V dôsledku toho sa predpokladá, že u pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene zostanú koncentrácie neviazaného fondaparínu nezmenené, a preto u nich na základe farmakokinetiky nie je potrebná úprava dávky.

Farmakokinetika fondaparínu nebola skúmaná u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Pokiaľ ide o reprodukčnú toxicitu sú štúdie na zvieratách nedostatočné kvôli limitovanej expozícii.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Chlorid sodný
Voda na injekciu
Kyselina chlorovodíková
Hydroxid sodný

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 25 °C. Neuchovávať v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Sklenený valec Typ I (1 ml), na ktorom je pripevnená 12,7 mm ihla kalibru 27 a ktorý je uzavretý piestovou zátkou z brómbutylového alebo chlórbutylového elastoméru.

Arixtra sa dodáva v baleniach, ktoré obsahujú 2, 7, 10 a 20 naplnených injekčných striekačiek. K dispozícii sú dva typy injekčných striekačiek:

- injekčná striekačka so žltým piestom a automatickým zabezpečovacím systémom
- injekčná striekačka so žltým piestom a manuálnym zabezpečovacím systémom.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Subkutánna injekcia sa podáva rovnakým spôsobom ako klasická injekčná striekačka.

Parenterálne roztoky musia byť pred podaním skontrolované zrakom, či sa v nich nenachádzajú tuhé častice alebo či nezmenili farbu.

Návod na podanie pacientom sa uvádza v písomnej informácii pre používateľa.

Ochranný systém ihly naplnených injekčných striekačiek Arixtra je vybavený zabezpečovacím systémom, ktorý slúži na prevenciu poranenia sa ihlou po použití injekčnej striekačky.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatris Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. marec 2002
Datum posledného predĺženia registrácie: 20. apríla 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml injekčný roztok, naplnená injekčná striekačka.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá naplnená injekčná striekačka (0,5 ml) obsahuje 2,5 mg sodnej soli fondaparínu.

Pomocná látka so známym účinkom: Obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Roztok je číra a bezfarebná tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Prevenia venózných tromboembolických príhod (VTE) u dospelých, ktorí podstupujú závažné ortopedické operácie dolných končatín ako je operácia bedrovej zlomeniny, závažné operácie kolena alebo náhrada bedrového kĺbu.

Prevenia venózných tromboembolických príhod (VTE) u dospelých, ktorí podstupujú brušnú operáciu, u ktorých je vysoké riziko tromboembolických komplikácií, ako sú pacienti, ktorí podstupujú brušnú operáciu rakoviny (pozri časť 5.1).

Prevenia venózných tromboembolických príhod (VTE) u dospelých internistických pacientov, u ktorých je vysoké riziko VTE a ktorí sú imobilizovaní v dôsledku akútneho ochorenia, akým je napríklad srdcová nedostatočnosť a/alebo akútne poruchy dýchacej sústavy a/alebo akútne infekčné alebo zápalové ochorenie.

Liečba nestabilnej angíny alebo infarktu myokardu bez elevácie ST segmentu (NAP/NSTEMI) u dospelých, u ktorých nie je indikovaná urgentná (< 120 min) invazívna liečba (PCI) (pozri časti 4.4 a 4.5).

Liečba infarktu myokardu s eleváciou ST segmentu (STEMI) u dospelých, ktorí sú liečení trombolitikami alebo ktorí spočiatku nemajú dostať žiadnu inú formu reperfúzneho liečby.

Liečba dospelých s akútnou symptomatickou spontánnou trombózou povrchových žíl dolných končatín bez sprievodnej hlbokovej žilovej trombózy (pozri časti 4.2 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Pacienti, ktorí podstupujú závažné ortopedické alebo brušné operácie

Odporúčaná dávka fondaparínu je 2,5 mg jedenkrát denne subkutánne podaná postoperačne.

Počiatočná dávka musí byť aplikovaná 6 hodín po ukončení operácie, za predpokladu, že bola dosiahnutá hemostáza.

Liečba musí pokračovať do vymiznutia rizika venózneho tromboembolizmu, zvyčajne až dovtedy, kým nie je pacient ambulantný, minimálne 5 až 9 dní po operácii. Na základe skúseností sa zistilo, že u pacientov po operácii bedrovej zlomeniny pretrváva riziko VTE aj viac ako 9 dní po operácii. U týchto pacientov sa musí zväžiť predĺžená profylaxia fondaparínom počas ďalších 24 dní (pozri časť 5.1).

Internistickí pacienti, ktorí majú vysoké riziko tromboembolických komplikácií na základe individuálneho posúdenia rizika

Odporúčaná dávka fondaparínu je 2,5 mg jedenkrát denne podaná subkutánnou injekciou. Dĺžka liečby 6 - 14 dní bola klinicky študovaná u internistických pacientov (pozri časť 5.1).

Liečba nestabilnej angíny pectoris/infarktu myokardu bez elevácie ST segmentu (NAP/NSTEMI)

Odporúčaná dávka fondaparínu je 2,5 mg jedenkrát denne podaná subkutánnou injekciou. Liečba sa má začať čo najskôr po stanovení diagnózy a má pokračovať maximálne 8 dní alebo do prepustenia pacienta z nemocnice, ak k nemu dôjde skôr.

Ak má pacient podstúpiť perkutánnu koronárnu intervenciu (PCI), počas PCI sa má v súlade so štandardnou praxou podávať nefrakcionovaný heparín (UFH), pričom do úvahy sa má vziať pacientovo potenciálne riziko krvácania, vrátane času od poslednej dávky fondaparínu (pozri časť 4.4). Načasovanie opätovného začatia liečby subkutánnym fondaparínom po odstránení závädzača sa má zakladať na klinickom úsudku. V pivotnej klinickej štúdii zameranej na NAP/NSTEMI sa liečba fondaparínom opätovne začala najskôr po 2 hodinách po odstránení závädzača.

Liečba infarktu myokardu s eleváciou ST segmentu (STEMI)

Odporúčaná dávka fondaparínu je 2,5 mg jedenkrát denne. Prvá dávka fondaparínu sa podá intravenózne a následné dávky sa podávajú subkutánnou injekciou. Liečba sa má začať čo najskôr po stanovení diagnózy a má pokračovať maximálne 8 dní alebo do prepustenia pacienta z nemocnice, ak k nemu dôjde skôr.

Ak má pacient podstúpiť koronárnu angioplastiku (inú než primárnu PCI), má sa v súlade so štandardnou praxou podávať nefrakcionovaný heparín (UFH), pričom do úvahy sa má vziať pacientovo potenciálne riziko krvácania, vrátane času od poslednej dávky fondaparínu (pozri časť 4.4). Načasovanie opätovného začatia liečby subkutánnym fondaparínom po odstránení závädzača sa má zakladať na klinickom úsudku. V pivotnej klinickej štúdii zameranej na STEMI sa liečba fondaparínom opätovne začala najskôr po 3 hodinách po odstránení závädzača.

- *Pacienti, ktorí majú podstúpiť koronárny arteriálny bypass (CABG)*

U pacientov so STEMI alebo NAP/NSTEMI, ktorí majú podstúpiť koronárny arteriálny bypass (CABG) sa fondaparín vždy, keď je to možné, nemá podávať počas 24 hodín pred operáciou a môže sa opätovne začať podávať 48 hodín po operácii.

Liečba trombózy povrchových žíl

Odporúčaná dávka fondaparínu je 2,5 mg jedenkrát denne podaná subkutánnou injekciou. Pacienti vhodní pre liečbu 2,5 mg fondaparínom musia mať akútnu, symptomatickú, izolovanú, spontánnu trombózu povrchových žíl dolných končatín, so zapáleným úsekom žily dlhým minimálne 5 cm a potvrdenú ultrasonografickým vyšetrením alebo inými objektívnymi metódami. Liečba sa má začať čo najskôr po stanovení diagnózy a po vylúčení sprievodnej hlbokej žilovej trombózy (HŽT) alebo trombózy povrchových žíl so zapáleným úsekom žily vzdialeným do 3 cm od safeno-femorálnej junkcie. Liečba má trvať minimálne 30 dní a u pacientov s vysokým rizikom tromboembolických komplikácií má trvať maximálne 45 dní (pozri časti 4.4 a 5.1). Pacientom sa môže odporučiť, aby si liek sami aplikovali, keď sa usúdi, že sú ochotní a schopní tak urobiť. Lekári majú poskytnúť jasné inštrukcie pre samoaplikáciu.

- *Pacienti, ktorí majú podstúpiť operáciu alebo iné invazívne zákroky*

U pacientov s trombózou povrchových žíl, ktorí majú podstúpiť operáciu alebo iné invazívne zákroky, sa fondaparín, pokiaľ je to možné, nemá podať počas 24 hodín pred operáciou.

Fondaparín sa môže znovu začať podávať najskôr 6 hodín po operácii, za predpokladu, že bola dosiahnutá hemostáza.

Špeciálne skupiny pacientov

Prevenca VTE po operácii

U pacientov, ktorí podstupujú operácie, sa dôsledné dodržiavanie času podania prvej dávky fondaparínu vyžaduje u pacientov ≥ 75 rokov a/alebo s telesnou hmotnosťou < 50 kg a/alebo s poškodením funkcie obličiek s klírensom kreatinínu 20 až 50 ml/min.

Počiatočná dávka fondaparínu nemá byť podaná skôr ako do 6 hodín po ukončení operácie. Injekcia nesmie byť podaná, ak nebola stanovená hemostáza (pozri časť 4.4).

Poškodenie funkcie obličiek

- *Profylaxia VTE* - fondaparín nesmie byť podávaný pacientom s klírensom kreatinínu < 20 ml/min (pozri časť 4.3). U pacientov s klírensom kreatinínu v rozmedzí od 20 do 50 ml/min má byť dávka znížená na 1,5 mg jedenkrát denne (pozri časti 4.4 a 5.2). U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu > 50 ml/min) nie je potrebné zníženie dávky.
- *Liečba NAP/NSTEMI a STEMI* - fondaparín sa nesmie používať u pacientov s klírensom kreatinínu < 20 ml/min (pozri časť 4.3). U pacientov s klírensom kreatinínu > 20 ml/min nie je potrebná úprava dávkovania.
- *Liečba trombózy povrchových žíl* - fondaparín nesmie byť podávaný pacientom s klírensom kreatinínu < 20 ml/min (pozri časť 4.3). U pacientov s klírensom kreatinínu v rozmedzí od 20 do 50 ml/min má byť dávka znížená na 1,5 mg jedenkrát denne (pozri časti 4.4 a 5.2). U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu > 50 ml/min) nie je potrebné zníženie dávky. Bezpečnosť a účinnosť 1,5 mg dávky sa nesledovala (pozri časť 4.4).

Poškodenie funkcie pečene

- *Prevenca VTE a liečba NAP/NSTEMI a STEMI* - úprava dávky nie je potrebná u pacientov s miernym alebo stredne ťažkým poškodením funkcie pečene. U pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene musí byť fondaparín používaný opatrne, pretože táto skupina pacientov nebola skúmaná (pozri časti 4.4 a 5.2).
- *Liečba trombózy povrchových žíl* - bezpečnosť a účinnosť fondaparínu u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene sa nesledovala, preto sa fondaparín neodporúča podávať týmto pacientom (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia - fondaparín sa neodporúča používať u detí mladších ako 17 rokov kvôli chýbajúcim údajom o bezpečnosti a účinnosti.

Nízka telesná hmotnosť

- *Prevenca VTE a liečba NAP/NSTEMI a STEMI* - Pacienti s telesnou hmotnosťou < 50 kg majú vyššie riziko krvácania. Eliminácia fondaparínu klesá s hmotnosťou. U týchto pacientov sa musí fondaparín používať opatrne (pozri časť 4.4).
- *Liečba trombózy povrchových žíl* - Bezpečnosť a účinnosť fondaparínu u pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg sa nesledovala, preto sa fondaparín neodporúča podávať týmto pacientom (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Subkutánne podávanie

Fondaparín je podávaný ležiacemu pacientovi hlbokou subkutánnou injekciou. Miesto podania sa má strieďať z ľavej a pravej anterolaterálnej a ľavej a pravej posterolaterálnej brušnej steny. Vzduchovú bublinu z injekčnej striekačky pred aplikáciou injekcie nevytláčajte, aby sa predišlo úniku lieku pri používaní naplnených injekčných striekačiek. Do kožnej riasy držanej medzi

palcom a ukazovákom musí byť kolmo vpichnutá celá dĺžka ihly. Kožná riasa musí byť držaná počas celej aplikácie injekcie.

- *Intravenózne podávanie (prvá dávka len u pacientov so STEMI)*
Intravenózne podávanie sa má uskutočniť cez existujúcu intravenóznú linku buď priamo, alebo s použitím minivaku malého objemu (25 alebo 50 ml) s 0,9 % fyziologickým roztokom. Vzduchovú bublinu z injekčnej striekačky pred aplikáciou injekcie nevytláčajte, aby sa predišlo úniku lieku pri používaní naplnených injekčných striekačiek. Intravenózna hadička má byť po podaní injekcie dôkladne prepláchnutá fyziologickým roztokom, aby sa zabezpečilo podanie celého množstva lieku. Ak sa na podanie použije minivak, infúzia sa má podávať počas 1 až 2 minút.

Ďalšie pokyny na použitie a zaobchádzanie s liekom a likvidáciu, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- klinicky signifikantné aktívne krvácanie
- akútna bakteriálna endokarditída
- ťažké poškodenie funkcie obličiek definované klírensom kreatinínu < 20 ml/min.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Fondaparín sa nesmie aplikovať intramuskulárne.

Hemorágie

Fondaparín sa musí opatrne podávať pacientom, ktorí majú zvýšené riziko hemorágií, ako sú vrodené alebo získané krvácavé poruchy (napr. počet krvných doštičiek < 50 000/mm³), s aktívnou vredovou gastrointestinálnou chorobou a nedávnym intrakraniálnym krvácaním alebo po nedávnej operácii mozgu, miechy alebo očí a v špeciálnych skupinách pacientov uvedených nižšie.

- *Pri prevencii VTE* - s fondaparínom súčasne nesmú byť podávané látky, ktoré môžu zvýrazniť riziko hemorágií. Medzi tieto látky patria desirudín, fibrinolytiká, antagonisty receptora GP IIb/IIIa, heparín, heparinoidy alebo nízkomolekulové heparíny (LMWH). V prípade potreby, súčasná liečba antagonistami vitamínu K má byť podávaná v súlade s informáciou uvedenou v časti 4.5. Ďalšie inhibítory krvných doštičiek (kyselina acetylsalicylová, dipyridamol, sulfipyrazón, tiklopidín alebo klopidoogrel) a NSAIDs musia byť používané opatrne. Ak je nevyhnutné súčasné podávanie, je potrebný starostlivý monitoring.
- *Pri liečbe NAP/NSTEMI a STEMI* - fondaparín sa musí používať opatrne u pacientov, ktorí sú súbežne liečení inými látkami, ktoré zvyšujú riziko hemorágií (ako sú inhibítory GPIIb/IIIa alebo trombolytiká).

Pri liečbe trombózy povrchových žíl - fondaparín sa musí používať opatrne u pacientov, ktorí sú súbežne liečení inými liekmi, ktoré zvyšujú riziko hemorágií.

PCI a riziko tvorby trombu pri zavádzaní katétra

U pacientov so STEMI podstupujúcich primárnu PCI sa použitie fondaparínu pred a počas PCI neodporúča. Podobne u pacientov s NAP/NSTEMI so život ohrozujúcimi stavmi, ktorí potrebujú urgentnú revaskularizáciu, sa použitie fondaparínu pred a počas PCI neodporúča. Jedná sa o pacientov s refraktérnou alebo recidivujúcou angínou pectoris spojenou s dynamickou odchýlkou ST segmentu, so srdcovým zlyhaním, život ohrozujúcimi arytmiami alebo hemodynamickou nestabilitou.

U pacientov s NAP/NSTEMI a u pacientov so STEMI podstupujúcich koronárnu angioplastiku (inú než primárnu PCI) sa použitie fondaparínu ako jediného antikoagulancia počas PCI neodporúča kvôli zvýšenému riziku tvorby trombu pri zavádzaní katétra (pozri klinické štúdie v časti 5.1). Preto sa má

počas koronárnej angioplastiky (inej než primárnej PCI) v súlade so štandardnou praxou používať prídavný UFH (pozri dávkovanie v časti 4.2).

Pacienti s trombózou povrchových žíl

Pred začiatkom liečby fondaparínom sa musí potvrdiť prítomnosť trombózy povrchových žíl so zapáleným úsekom žily vzdialeným viac než 3 cm od safeno-femorálnej junkcie a vylúčiť sprievodná HŽT pomocou kompresnej ultrasonografie alebo iných objektívnych metód. Nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa použitia 2,5 mg fondaparínu u pacientov s trombózou povrchových žíl so sprievodnou HŽT alebo s trombózou povrchových žíl so zapáleným úsekom žily vzdialeným do 3 cm od safeno-femorálnej junkcie (pozri časti 4.2 a 5.1).

Bezpečnosť a účinnosť 2,5 mg fondaparínu sa nesledovala v nasledujúcich skupinách: pacienti s trombózou povrchových žíl po skleroterapii alebo ktorá vznikla ako komplikácia pri zavedení intravenózne kanyly, pacienti s trombózou povrchových žíl diagnostikovanou v predchádzajúcich 3 mesiacoch, pacienti s venóznou tromboembolickou chorobou diagnostikovanou v predchádzajúcich 6 mesiacoch, alebo pacienti s aktívnym karcinómom (pozri časti 4.2 a 5.1).

Spinálna/Epidurálna anestézia

U pacientov, ktorí podstupujú závažné ortopedické operácie, epidurálne alebo spinálne hematómy, ktoré môžu spôsobiť dlhodobú alebo trvalú paralýzu, sa nemôžu vylúčiť pri súčasnom podávaní fondaparínu a spinálnej/epidurálnej anestézie, alebo spinálnej punkcie. Riziko týchto zriedkavých príhod môže byť vyššie pri pooperačnom použití trvalých epidurálnych katétrov alebo pri súčasnom užívaní iných liekov vplývajúcich na hemostázu.

Starší pacienti

Staršia populácia má vyššie riziko krvácania. Pretože s vekom všeobecne klesajú obličkové funkcie, u starších pacientov môže byť pozorované znížené vylučovanie a zvýšená expozícia fondaparínu (pozri časť 5.2). Fondaparín musí byť u starších pacientov používaný opatrne (pozri časť 4.2).

Nízka telesná hmotnosť

- *Prevenčia VTE a liečba NAP/NSTEMI a STEMI* - Pacienti s telesnou hmotnosťou < 50 kg majú vyššie riziko krvácania. Eliminácia fondaparínu klesá s hmotnosťou. U týchto pacientov sa musí fondaparín používať opatrne (pozri časť 4.2).
- *Liečba trombózy povrchových žíl* - Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o použití fondaparínu na liečbu trombózy povrchových žíl u pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg. Preto sa fondaparín neodporúča na liečbu trombózy povrchových žíl u týchto pacientov (pozri časť 4.2).

Poškodenie funkcie obličiek

Fondaparín sa vylučuje prevažne obličkami.

- *Profylaxia VTE* - Pacienti s klírensom kreatinínu < 50 ml/min majú vyššie riziko krvácania a VTE a musia byť liečení opatrne (pozri časti 4.2, 4.3 a 5.2). K dispozícii sú obmedzené klinické údaje od pacientov s klírensom kreatinínu nižším ako 30 ml/min.
- *Liečba NAP/NSTEMI a STEMI* - Pri liečbe NAP/NSTEMI a STEMI sú k dispozícii obmedzené klinické údaje o používaní fondaparínu 2,5 mg jedenkrát denne u pacientov s klírensom kreatinínu 20 až 30 ml/min. Z tohto dôvodu má lekár určiť, či prínos liečby prevažuje nad rizikom (pozri časti 4.2 a 4.3).
- *Liečba trombózy povrchových žíl* - Fondaparín nesmie byť podávaný pacientom s klírensom kreatinínu < 20 ml/min (pozri časť 4.3). U pacientov s klírensom kreatinínu v rozmedzí od 20 do 50 ml/min má byť dávka znížená na 1,5 mg jedenkrát denne (pozri časti 4.2 a 5.2). Bezpečnosť a účinnosť 1,5 mg dávky sa nesledovala.

Ťažké poškodenie funkcie pečene

- *Prevenencia VTE a liečba NAP/NSTEMI a STEMI* - Úprava dávky fondaparínu nie je potrebná. Fondaparín sa musí podávať s opatrnosťou kvôli zvýšenému riziku krvácania spôsobeného nedostatkom koagulačných faktorov u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene (pozri časť 4.2).
- *Liečba trombózy povrchových žíl* - Nie sú k dispozícii klinické údaje o použití fondaparínu na liečbu trombózy povrchových žíl u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene. Preto sa fondaparín neodporúča na liečbu trombózy povrchových žíl u týchto pacientov (pozri časť 4.2).

Pacienti s heparínom indukovanou trombocytopéniou

Fondaparín sa má používať opatrne u pacientov s anamnézou HIT. Účinnosť a bezpečnosť fondaparínu nebola formálne študovaná u pacientov s HIT typu II. Fondaparín sa neviaže na doštičkový faktor 4 a zvyčajne ani nereaguje krížovo so sérom od pacientov s heparínom indukovanou trombocytopéniou (HIT) typu II. U pacientov liečených fondaparínom sa však vyskytli zriedkavé, spontánne hlásené prípady HIT.

Alergia na latex

Ochranný kryt ihly naplnenej injekčnej striekačky môže obsahovať sušenú prírodnú latexovú gumu, ktorá môže vyvolať alergické reakcie u osôb citlivých na latex.

4.5 Liekové a iné interakcie

Riziko krvácania sa zvyšuje súčasným podávaním fondaparínu a látok, ktoré môžu zvýrazniť riziko hemorágií (pozri časť 4.4).

Perorálne antikoagulanciá (warfarín), inhibítory krvných doštičiek (kyselina acetylsalicylová), NSAIDs (piroxikam) a digoxín nemali interakcie s farmakokinetikou fondaparínu. Dávka fondaparínu (10 mg) v štúdiách interakcií bola vyššia ako odporúčaná dávka pre uvedené indikácie. Fondaparín neovplyvňoval ani INR aktivitu warfarínu, ani čas krvácania pri liečbe kyselinou acetylsalicylovou alebo piroxikamom, ani farmakokinetiku digoxínu v rovnovážnom stave.

Následná liečba ďalšími antikoagulačnými liekmi

Pri následnej liečbe heparínom alebo LMWH by vo všeobecnosti mala byť prvá injekcia podaná jeden deň po poslednej injekcii fondaparínu.

Ak je potrebná následná liečba antagonistami vitamínu K, potom má pokračovať liečba fondaparínom dovtedy, pokiaľ sa nedosiahne cieľová hodnota INR.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití fondaparínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách kvôli limitovanej expozícii neposkytujú dostatok údajov o účinkoch počas gravidity, embryonálneho/fetálneho vývoja, pôrodu a postnatálneho vývoja. Fondaparín sa má predpísať gravidným ženám iba v nevyhnutných prípadoch.

Laktácia

Fondaparín sa vylučuje do mlieka potkanov, nevie sa však či sa fondaparín vylučuje do ľudského mlieka. Dojčenie sa počas liečby fondaparínom neodporúča. Perorálna absorpcia dieťaťom je však nepravdepodobná.

Fertilita

Nie sú k dispozícii údaje o účinku fondaparínu na fertilitu u ľudí. Štúdie na zvieratách nepreukazujú žiaden účinok na fertilitu.

4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie závažné nežiaduce reakcie hlásené pri fondaparíne sú komplikácie z krvácania (na rôznych miestach vrátane zriedkavých prípadov intrakraniálneho/intracerebrálneho a retroperitoneálneho krvácania) a anémia. Fondaparín sa musí opatrne podávať pacientom, ktorí majú zvýšené riziko hemorágií (pozri časť 4.4).

Bezpečnosť fondaparínu sa hodnotila:

- na 3 595 pacientoch, ktorí podstúpili závažnú ortopedickú operáciu dolných končatín s liečbou až do 9 dní (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml a Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- na 327 pacientoch, ktorí podstúpili operáciu bedrovej zlomeniny s trojtýždňovou liečbou, ktorá nasledovala po iniciálnej jednotýždňovej profylaxii (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml a Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- na 1 407 pacientoch, ktorí podstúpili brušnú operáciu s liečbou až do 9 dní (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml a Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- na 425 internistických pacientoch, ktorí majú veľké riziko tromboembolických komplikácií liečených do 14 dní (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml a Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- na 10 057 pacientoch, ktorí podstúpili liečbu NAP alebo NSTEMI AKS (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- na 6 036 pacientoch, ktorí podstúpili liečbu STEMI AKS (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- na 2 517 pacientoch liečených na venózne tromboembolizmus a liečených fondaparínom v priemere po dobu 7 dní (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml a Arixtra 10 mg/0,8 ml)

Tieto nežiaduce reakcie majú byť interpretované v rámci kontextu chirurgických a internistických indikácií. Profil nežiaducich udalostí hlásený v programe AKS sa zhoduje s nežiaducimi reakciami na liek zistenými pri profylaxii VTE.

Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú zadefinované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

MedDRA triedy orgánových systémov	časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	menej časté ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	zriedkavé ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)
<i>Infekcie a nákazy</i>			pooperačné infekcie rany
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	anémia, pooperačné krvácanie, uterovaginálne krvácanie*, hemoptýza, hematúria, hematóm, krvácanie z ďasien, purpura, epistaxa, gastrointestinálne krvácanie, hemartróza*, očné krvácanie*, modriny*	trombocytopénia, trombocytémia, abnormálny počet krvných doštičiek, porucha koagulácie	retroperitoneálne krvácanie*, pečeňové, intrakraniálne/ intracerebrálne krvácanie*
<i>Poruchy imunitného systému</i>			alergická reakcia (vrátane veľmi zriedkavých hlásení angioedému, anafylaktoidnej/ anafylaktickej reakcie)
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>			hypokaliémia, vzostup nebielkovinového dusíka (Npn) ^{1*}

MedDRA triedy orgánových systémov	časté (≥ 1/100, < 1/10)	menej časté (≥ 1/1 000, < 1/100)	zriedkavé (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
<i>Poruchy nervového systému</i>		bolesť hlavy	úzkosť, zmätenosť, závrat, somnolencia, vertigo
<i>Poruchy ciev</i>			hypotenzia
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>		dyspnoe	kašeľ
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>		nauzea, vracanie	bolesť brucha, dyspepsia, gastritída, zápcha, hnačka
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>		abnormálne výsledky pečeňových funkčných testov, zvýšené hladiny pečeňových enzýmov	bilirubinémia
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>		vyrážka erytematózna, pruritus	
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>		edém, periférny edém, bolesť, horúčka, bolesť na hrudníku, presakovanie z rany	reakcia v mieste podania injekcie, bolesť nôh, únava, sčervenanie tváre, synkopa, návaly horúčavy, genitálny edém

⁽¹⁾ Npn reprezentuje nebielkovinový dusík ako urea, kyselina močová, aminokyseliny atď.

*Nežiaduce reakcie sa vyskytli pri vyšších dávkach 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml a 10 mg/0,8 ml.

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml

Krvácanie bolo často hlásenou udalosťou u pacientov s NAP/NSTEMI a u pacientov so STEMI.

Incidencia posudzovaného závažného krvácania bola 2,1 % (fondaparín) oproti 4,1 % (enoxaparín) do a vrátane 9. dňa v štúdiu III. fázy zameranej na NAP/NSTEMI a incidencia posudzovaných závažných hemorágií podľa modifikovaných kritérií TIMI bola 1,1 % (fondaparín) oproti 1,4 % (kontrolná látka [UFH/placebo]) do a vrátane 9. dňa v štúdiu III. fázy zameranej na STEMI.

V štúdiu III. fázy zameranej na NAP/NSTEMI boli najčastejšie hlásené nekrvácavé nežiaduce udalosti (hlásené u aspoň 1 % jedincov liečených fondaparínom) bolesť hlavy, bolesť na hrudníku a fibrilácia predsiení.

V štúdiu III. fázy u pacientov so STEMI boli najčastejšie hlásené nekrvácavé udalosti (hlásené u aspoň 1 % jedincov liečených fondaparínom) fibrilácia predsiení, pyrexia, bolesť na hrudníku, bolesť hlavy, komorová tachykardia, dávenie a hypotenzia.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Dávky fondaparínu nad odporúčaný režim môžu viesť k zvýšenému riziku krvácania. Nie je známe antidotum fondaparínu.

Pri predávkovaní spojenom s krváčovými komplikáciami sa liečba musí prerušiť a pátrať po primárnej príčine. Musí sa zvážiť začatie vhodnej liečby ako je chirurgická hemostáza, náhrada krvi, transfúzia čerstvej plazmy, plazmaferéza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotiká.

ATC kód: B01AX05

Farmakodynamické účinky

Fondaparín je syntetický a selektívny inhibítor aktivovaného faktora X (Xa). Antitrombotická aktivita fondaparínu je výsledkom selektívnej inhibície faktora Xa sprostredkovanej antitrombínom III (ATIII). Selektívnym naviazaním na ATIII, fondaparín potencieje (asi 300-krát) prirodzenú neutralizáciu faktora Xa sprostredkovanú ATIII. Neutralizácia faktora Xa preruší kaskádu zrážania krvi a inhibuje vznik trombínu a aj tvorbu trombu. Fondaparín neinaktivuje trombín (aktivovaný faktor II) a nemá žiadny vplyv na krvné doštičky.

Pri dávke 2,5 mg fondaparín neovplyvňuje výsledky bežného koagulačného vyšetrenia plazmy ako je aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT), aktivovaný čas zrážania (ACT) alebo protrombínový čas (PT)/medzinárodný normalizovaný pomer (INR), ani čas krvácania alebo fibrinolytickú aktivitu. Vyskytli sa však zriedkavé spontánne hlásené prípady predĺženia aPTT.

Fondaparín zvyčajne nereaguje skrížene so sérom pacientov s heparínom navodenou trombocytopéniou (HIT). Zaznamenali sa však zriedkavé spontánne hlásenia HIT u pacientov liečených fondaparínom.

Klinické štúdie

Prevenca venózných tromboembolických príhod (VTE) u pacientov, ktorí podstúpili závažnú ortopedickú operáciu dolnej končatiny s liečbou až do 9 dní

Klinický program fondaparínu bol naplánovaný tak, aby preukázal účinnosť fondaparínu v prevencii venózných tromboembolických príhod (VTE), to znamená proximálnu a distálnu hlbokú žilovú trombózu (HŽT) a pľúcnu embolizáciu (PE) u pacientov, ktorí podstúpili závažnú ortopedickú operáciu dolných končatín ako je bedrová zlomenina, závažné operácie kolena alebo náhradu bedrového kĺbu. Vyše 8 000 pacientov (bedrová zlomenina - 1 711, náhrada bedrového kĺbu - 5 829, závažná operácie kolena - 1 367) bolo sledovaných v kontrolovaných klinických štúdiách II. a III. fázy. Fondaparín 2,5 mg jedenkrát denne podaný 6 - 8 hodín pooperačne sa porovnával s enoxaparínom 40 mg jedenkrát denne podanými 12 hodín pred operáciou, alebo 30 mg dvakrát denne podaným 12 - 24 hodín po operácii.

V spoločnej analýze týchto štúdií bol odporúčaný dávkovací režim fondaparínu spojený so signifikantným poklesom (54 % [95 % CI, 44 %; 63 %]) výskytu HŽT v porovnaní s enoxaparínom až do 11. dňa po operácii bez ohľadu na typ vykonanej operácie. Väčšina sledovaných príhod bola diagnostikovaná plánovanou venografiou a pozostávala väčšinou z distálnej HŽT. Incidencia proximálnej HŽT bola tiež signifikantne znížená. Incidencia symptomatickej VTE, vrátane PE, nebola signifikantne rozdielna medzi liečenými skupinami.

V štúdiách porovnávajúcich enoxaparín 40 mg jedenkrát denne, podaný 12 hodín pred operáciou, sa závažné krvácanie pozorovalo u 2,8 % pacientov liečených odporúčanou dávkou fondaparínu, v porovnaní s 2,6 % pri enoxaparíne.

Prevenca venózných tromboembolických príhod (VTE) u pacientov, ktorí podstúpili operáciu bedrovej zlomeniny s liečbou až 24 dní, ktorá nasledovala po iniciálnej jednotýždňovej profylaxii

V randomizovanej, dvojito zaslepenej klinickej skúške bolo následne po operácii bedrovej zlomeniny liečených 737 pacientov fondaparínom 2,5 mg jedenkrát denne v priebehu 7 +/- 1 dní. Na konci tohto obdobia bolo zrandomizovaných 656 pacientov, ktorí užívali fondaparín 2,5 mg jedenkrát denne alebo placebo v priebehu ďalších 21 +/- 2 dní. Fondaparín spôsobil signifikantné zníženie celkového výskytu VTE v porovnaní s placebom [3 pacienti (1,4 %) oproti 77 pacientom (35 %)]. Väčšina (70/80) zaznamenaných VTE príhod boli venograficky zistené nesymptomatické prípady HŽT. Fondaparín taktiež signifikantne znížil výskyt symptomatických VTE (HŽT a/alebo PE) [1 (0,3 %) oproti 9 (2,7 %) pacientom] vrátane dvoch smrteľných PE hlásených v skupine s placebom. Závažné krvácania, všetky v operačnom poli spolu s nefatálnymi sa pozorovali u 8 pacientov (2,4 %) liečených fondaparínom 2,5 mg v porovnaní s 2 (0,6 %), ktorým bolo podávané placebo.

Prevenca venózných tromboembolických príhod (VTE) u pacientov, ktorí podstúpili brušnú operáciu, u ktorých je vysoké riziko tromboembolických komplikácií, ako sú pacienti, ktorí podstúpili brušnú operáciu rakoviny

V dvojito zaslepenej klinickej štúdií bolo zrandomizovaných 2 927 pacientov, ktorí užívali fondaparín 2,5 mg jedenkrát denne alebo dalteparín 5 000 IU jedenkrát denne, s jednou 2 500 IU predoperačnou injekciou a prvou 2 500 IU pooperačnou injekciou, po dobu 7 ± 2 dní. Hlavnými operačnými poľami boli hrubé črevo/rektum, žalúdok, pečeň, cholecystektómia alebo iné žľožové cesty. Šesťdesiatdeväť percent pacientov podstúpilo operáciu kvôli rakovine. Pacienti, ktorí podstúpili urologickú operáciu (inú ako operáciu obličiek) alebo gynekologickú operáciu, laparoskopickú operáciu alebo operáciu ciev, neboli zaradení do štúdie.

V tejto štúdií bola incidencia celkových VTE 4,6 % (47/1 027) pri fondaparíne, oproti 6,1 % (62/1 021) pri dalteparíne: zníženie percenta pravdepodobnosti [95 % CI] = -25,8 % [-49,7 %, 9,5 %]. Rozdiel vo výskyte celkových VTE medzi liečenými skupinami, ktorý nebol štatisticky signifikantný, bol hlavne dôsledkom zníženia asymptomatickej distálnej DVT. Incidencia symptomatickej DVT bola medzi liečenými skupinami podobná: 6 pacientov (0,4 %) v skupine s fondaparínom oproti 5 pacientom (0,3 %) v skupine s dalteparínom. Vo veľkej podskupine pacientov, ktorí podstúpili operáciu rakoviny (69 % populácie pacientov), bol výskyt VTE 4,7 % v skupine s fondaparínom, oproti 7,7 % v skupine s dalteparínom.

Závažné krvácanie bolo pozorované u 3,4 % pacientov v skupine s fondaparínom a u 2,4 % v skupine s dalteparínom.

Prevenca venózných tromboembolických príhod (VTE) u internistických pacientov, u ktorých je vysoké riziko tromboembolických komplikácií v dôsledku obmedzenej pohyblivosti počas akútneho ochorenia

V randomizovanej dvojito zaslepenej klinickej štúdií bolo 839 pacientov liečených fondaparínom 2,5 mg jedenkrát denne alebo placebom po dobu 6 - 14 dní. Táto štúdia zahŕňala internistických pacientov s akútnym ochorením, vo veku ≥ 60 rokov, u ktorých sa vyžadoval pokoj na lôžku najmenej štyri dni a ktorí boli hospitalizovaní pre kongestívne srdcové zlyhanie NYHA triedy III/IV a/alebo akútne respiračné ochorenie a/alebo akútne infekčné alebo zápalové ochorenie. Fondaparín signifikantne redukoval celkový výskyt VTE v porovnaní s placebom [18 pacientov (5,6%) vs 34 pacientov (10,5 %)]. Vyskytla sa hlavne asymptomatická distálna DVT. Fondaparín tiež signifikantne redukoval výskyt posudzovaných fatálnych PE [0 pacientov (0,0 %) vs 5 pacientov (1,2 %)]. Závažné krvácanie bolo pozorované u 1 pacienta (0,2 %) v každej skupine.

Liečba nestabilnej angíny pectoris alebo infarktu myokardu bez elevácie ST segmentu (NAP/NSTEMI)

OASIS 5 bola dvojito zaslepená, randomizovaná štúdia skúmajúca, či fondaparín 2,5 mg subkutánne jedenkrát denne nie je menej účinný ako enoxaparín 1 mg/kg subkutánne dvakrát denne u približne 20 000 pacientov s NAP/NSTEMI. Všetci pacienti dostali štandardnú liečbu NAP/NSTEMI, pričom 34 % pacientov podstúpilo PCI a 9 % podstúpilo CABG. Priemerná dĺžka liečby bola 5,5 dní v skupine s fondaparínom a 5,2 dní v skupine enoxaparínom. Pri vykonaní PCI pacienti dostali ako prídavnú

liečbu buď intravenózne fondaparín (pacienti na fondaparíne), alebo podľa telesnej hmotnosti upravenú dávku intravenózneho UFH (pacienti na enoxaparíne), a to v závislosti od času podania poslednej subkutánnej dávky a plánovaného použitia inhibítora GP IIb/IIIa. Priemerný vek pacientov bol 67 rokov a približne 60 % bolo vo veku aspoň 65 rokov. Približne 40 % pacientov malo miernu (klírens kreatinínu ≥ 50 až < 80 ml/min) a 17 % pacientov malo stredne závažnú (klírens kreatinínu ≥ 30 až < 50 ml/min) poruchu funkcie obličiek.

Primárne posudzovaný výsledný ukazovateľ sa skladal z úmrtia, infarktu myokardu (IM) a refraktérnej ischémie (RI) v priebehu 9 dní po randomizácii. Z pacientov v skupine s fondaparínom malo 5,8 % udalosť do 9. dňa v porovnaní s 5,7 % pacientov liečených enoxaparínom (pomer rizika 1,01, 95 % CI, 0,90; 1,13, jednostranná p-hodnota pre nie menšiu účinnosť = 0,003).

Do 30. dňa bola incidencia úmrtnosti z akejkoľvek príčiny významne znížená z 3,5 % u pacientov liečených enoxaparínom na 2,9 % u pacientov liečených fondaparínom (pomer rizika 0,83, 95 % CI, 0,71;0,97, p = 0,02). Medzi skupinou s fondaparínom a skupinou s enoxaparínom nebol vplyv na incidencia IM a RI štatisticky rozdielny.

Do 9. dňa bola incidencia závažného krvácania 2,1 % u pacientov liečených fondaparínom a 4,1 % u pacientov liečených enoxaparínom (pomer rizika 0,52, 95 % CI, 0,44;0,61, p < 0,001).

Zistenia o účinnosti a výsledky týkajúce sa závažného krvácania boli konzistentné vo všetkých vopred špecifikovaných podskupinách ako sú starší pacienti, pacienti s poruchou funkcie obličiek, typ súbežne podávaných inhibítorov agregácie trombocytov (aspirín, tienopyridíny alebo inhibítory GP IIb/IIIa).

V podskupine pacientov liečených fondaparínom alebo enoxaparínom, ktorí podstúpili PCI, došlo v priebehu 9 dní po randomizácii k úmrtiu/IM/RI u 8,8 % pacientov liečených fondaparínom a u 8,2 % pacientov liečených enoxaparínom (pomer rizika 1,08, 95 % CI, 0,92;1,27). V tejto podskupine bola incidencia závažného krvácania do 9. dňa 2,2 % u pacientov liečených fondaparínom a 5,0 % u pacientov liečených enoxaparínom (pomer rizika 0,43, 95 % CI, 0,33;0,57). U jedincov podstupujúcich PCI bola incidencia posudzovanej tvorby trombu pri zavádzaní katétra 1,0 % u jedincov liečených fondaparínom oproti 0,3 % u jedincov liečených enoxaparínom.

Liečba nestabilnej angíny pectoris (NAP) alebo infarktu myokardu bez elevácie ST segmentu (NSTEMI) u pacientov, ktorí podstúpili následnú PCI s prídavným UFH

V štúdiu s 3 235 vysoko rizikovými pacientmi s NAP/NSTEMI, ktorí mali naplánovanú angiografiu a boli liečení fondaparínom (v otvorenej fáze štúdie) (OASIS 8/FUTURA), bol 2 026 pacientom, ktorí mali indikovanú PCI, náhodne pridelený jeden z dvoch dvojito zaslepených dávkovacích režimov prídavného UFH. Všetkým zaradeným pacientom bol podávaný fondaparín 2,5 mg subkutánne, jedenkrát denne počas až 8 dní, alebo do prepustenia pacienta z nemocnice. Zrandomizovaní pacienti dostali buď režim s „nízkou dávkou“ UFH (50 U/kg bez ohľadu na plánované použitie GPIIb/IIIa; nezávisle od aktivovaného času zrážania (ACT), alebo režim so „štandardnou dávkou“ UFH (bez použitia GPIIb/IIIa: 85 U/kg, v závislosti od ACT; pri plánovanom použití GPIIb/IIIa: 60 U/kg, v závislosti od ACT) bezprostredne pred začiatkom PCI.

Výhodiskové charakteristiky a dĺžka liečby fondaparínom boli v oboch skupinách s UFH porovnateľné. U jedincov, ktorým bol náhodne pridelený režim so „štandardnou dávkou UFH“, alebo režim s „nízkou dávkou UFH“, bol medián dávky UFH 85 U/kg a 50 U/kg, v uvedenom poradí.

Primárny cieľ bol zložený z posudzovaného závažného alebo mierneho krvácania, alebo závažných komplikácií v mieste cievneho prístupu v čase pred PCI, počas a po nej (definovanom ako čas od randomizácie do 48 hodín po PCI).

Ciele	Incidencia		Percento pravdepodobnosti ¹ (95 % CI)	p-hodnota
	Nízka dávka UFH N = 1 024	Štandardná dávka UFH N = 1 002		
Primárny Závažné alebo mierne krvácanie, alebo závažné komplikácie v mieste cievneho prístupu v čase pred PCI, počas a po nej	4,7 %	5,8 %	0,80 (0,54, 1,19)	0,267
Sekundárne Závažné krvácanie v čase pred PCI, počas a po nej	1,4 %	1,2 %	1,14 (0,53; 2,49)	0,734
Mierne krvácanie v čase pred PCI, počas a po nej	0,7 %	1,7 %	0,40 (0,16; 0,97)	0,042
Závažné komplikácie v mieste cievneho prístupu	3,2 %	4,3 %	0,74 (0,47; 1,18)	0,207
Závažné krvácanie v čase pred PCI, počas a po nej alebo úmrtie, IM alebo TVR v priebehu 30 dní	5,8 %	3,9 %	1,51 (1,0; 2,28)	0,051
Úmrtie, IM alebo TVR v priebehu 30 dní	4,5 %	2,9 %	1,58 (0,98; 2,53)	0,059

1: Percento pravdepodobnosti: nízka dávka/štandardná dávka

Poznámka: IM - infarkt myokardu. TVR - revaskularizácia cieľovej cievy

Incidenca posudzovanej tvorby trombu pri zavádzaní katétra bola 0,1 % (1/1 002) u pacientov, ktorým bolo náhodne pridelené podanie „štandardnej dávky“ UFH a 0,5 % (5/1 024) u pacientov, ktorým bolo náhodne pridelené podanie „nízkej dávky“ UFH, počas PCI. U štyroch (0,3 %) nezrandomizovaných pacientov vznikol trombus pri zavádzaní diagnostického katétra počas koronárnej angiografie. U dvanástich (0,37 %) zaradených pacientov vznikol trombus pri zavádzaní artériového zavádzača, pričom vznik trombu bol u 7 z nich hlásený počas angiografie a u 5 bol hlásený počas PCI.

Liečba infarktu myokardu s eleváciou ST segmentu (STEMI)

OASIS 6 bola dvojito zaslepená, randomizovaná štúdia hodnotiaca bezpečnosť a účinnosť fondaparínu 2,5 mg jedenkrát denne oproti zvyčajnej liečbe (placebo (47 %) alebo UFH (53 %) u približne 12 000 pacientov so STEMI. Všetci pacienti dostali štandardnú liečbu STEMI, vrátane primárnej PCI (31 %), trombolýtik (45 %) alebo bez reperfúzie (24 %). Z pacientov, ktorí boli liečení trombolýtikom, bolo 84 % liečených trombolýtikom bez fibrínovej špecificity (predovšetkým streptokinázou). Priemerná dĺžka liečby fondaparínom bola 6,2 dní. Priemerný vek pacientov bol 61 rokov a približne 40 % bolo vo veku aspoň 65 rokov. Približne 40 % pacientov malo miernu (klírens kreatinínu ≥ 50 až < 80 ml/min) a 14 % pacientov malo stredne závažnú (klírens kreatinínu ≥ 30 až < 50 ml/min) poruchu funkcie obličiek.

Primárne posudzovaný výsledný ukazovateľ sa skladal z úmrtia a recidivujúceho IM (re-IM) v priebehu 30 dní po randomizácii. Incidenca úmrtia/re-IM do 30. dňa bola významne znížená z 11,1 % v kontrolnej skupine na 9,7 % v skupine s fondaparínom (pomer rizika 0,86, 95 % CI, 0,77;0,96, $p = 0,008$). Vo vopred definovanej skupine porovnávajúcej fondaparín s placebom (t.j. pacienti liečení trombolýtikami bez fibrínovej špecificity (77,3 %), bez reperfúzie (22 %), fibrín-špecifickými trombolýtikami (0,3 %), primárnou PCI (0,4 %) bola incidencia úmrtia/re-IM do 30. dňa významne znížená zo 14,0 % u pacientov liečených placebom na 11,3 (pomer rizika 0,80, 95 % CI, 6,69;0,93, $p = 0,003$). Vo vopred definovanej skupine porovnávajúcej fondaparín s UFH (pacienti liečení primárnou PCI (58,5 %), fibrín-špecifickými trombolýtikami (13 %), trombolýtikami bez fibrínovej špecificity (2,6 %) a bez reperfúzie (25,9 %), nebol vplyv fondaparínu a UFH na incidencia úmrtia/re-IM do 30. dňa štatisticky rozdielny: 8,3 % (pri fondaparíne) oproti 8,7 % (pri UFH) (pomer rizika 0,94, 95 % CI, 0,79;1,11 $p = 0,460$). Avšak v tejto skupine, v podskupine indikovanej populácie podstupujúcej trombolýzu alebo bez reperfúzie (t.j. pacienti nepodstupujúci primárnu PCI) bola incidencia úmrtia/re-IM do 30. dňa významne znížená zo 14,3 % u pacientov liečených UFH na 11,5 % u pacientov liečených fondaparínom (pomer rizika 0,79, 95 % CI, 0,64;0,98, $p = 0,03$).

Incidenca úmrtnosti z akejkoľvek príčiny do 30. dňa bola taktiež významne znížená z 8,9 % v kontrolnej skupine na 7,8 % v skupine s fondaparínom (pomer rizika 0,87, 95 % CI, 0,77;0,98, $p = 0,02$). Rozdiel v úmrtnosti bol štatisticky významný v skupine 1 (placebo ako porovnávací látka), ale nie v skupine 2 (UFH ako porovnávací látka). Prínos týkajúci sa úmrtnosti preukázaný pri fondaparíne bol zachovaný do konca sledovania, t.j. do 180. dňa.

U pacientov, ktorí boli revaskularizovaní trombolitikom fondaparín významne znížil incidenciu úmrtia/re-IM do 30. dňa z 13,6 % v kontrolnej skupine na 10,9 % (pomer rizika 0,79, 95 % CI, 0,68;0,93, $p = 0,003$). U pacientov, ktorí spočiatku nedostali reperfúziu liečbu, bola incidencia úmrtia/re-IM do 30. dňa významne znížená z 15 % v kontrolnej skupine na 12,1 % v skupine s fondaparínom (pomer rizika 0,79, 95 % CI, 0,65;0,97, $p = 0,023$). U pacientov liečených primárnou PCI nebola incidencia úmrtia/re-IM do 30. dňa štatisticky rozdielna medzi dvoma skupinami [6,0 % v skupine s fondaparínom oproti 4,8 % v kontrolnej skupine; pomer rizika 1,26, 65 % CI, 0,96;1,66].

Do 9. dňa došlo k závažným hemorágiám u 1,1 % pacientov liečených fondaparínom a u 1,4 % pacientov v kontrolnej skupine. U pacientov, ktorým bolo podávané trombolitikum, došlo k závažným hemorágiám u 1,3 % pacientov liečených fondaparínom a u 2,0 % pacientov v kontrolnej skupine. U pacientov, ktorí spočiatku nedostali reperfúziu liečbu, bola incidencia závažných hemorágií 1,2 % u pacientov liečených fondaparínom oproti 1,5 % u pacientov v kontrolnej skupine. U pacientov, ktorí podstúpili primárnu PCI, bola incidencia závažných hemorágií 1,0 % u pacientov liečených fondaparínom a 0,4 % u pacientov v kontrolnej skupine.

U jedincov podstupujúcich primárnu PCI bola incidencia posudzovanej tvorby trombu pri zavádzaní katétra 1,2 % u jedincov liečených fondaparínom oproti 0 % u jedincov v kontrolnej skupine.

Zistenia o účinnosti a výsledky týkajúce sa závažných hemorágií boli konzistentné vo všetkých vopred špecifikovaných podskupinách, ako sú starší pacienti, pacienti s poruchou funkcie obličiek, typ súbežne podávaných inhibítorov agregácie trombocytov (aspirín, tienopyridíny).

Liečba pacientov s akútnou symptomatickou spontánnou trombózou povrchových žíl bez sprievodnej hlbokaj žilovej trombózy (HŽT)

Randomizovaná, dvojito zaslepená, klinická štúdia (CALISTO) zahŕňala 3 002 pacientov s akútnou symptomatickou izolovanou, spontánnou trombózou povrchových žíl dolných končatín so zapáleným úsekom žily dlhým minimálne 5 cm, potvrdenou kompresnou ultrasonografiou. Pacienti neboli do štúdie zaradení, ak mali sprievodnú HŽT alebo trombózu povrchových žíl so zapáleným úsekom žily vzdialeným do 3 cm od safeno-femorálnej junkcie. Pacienti boli zo štúdie vylúčení, ak mali ťažké poškodenie funkcie pečene, ťažké poškodenie funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min), nízku telesnú hmotnosť (< 50 kg), aktívny karcinóm, symptomatickú PE (plúcnu embóliu) alebo nedávno diagnostikovanú HŽT/PE (pred < 6 mesiacmi) alebo trombózu povrchových žíl (pred < 90 dňami), alebo trombózu povrchových žíl spojenú so skleroterapiou alebo ako komplikáciu pri zavedení i.v. kanyly, alebo ak mali vysoké riziko krvácania.

Pacientom sa náhodne prideliť liečba fondaparínom v dávke 2,5 mg jedenkrát denne, alebo placebom, ktorá trvala 45 dní a podávala sa ako doplnok k elastickým pančuchám, analgetickým a/alebo topickým protizápalovým liekom zo skupiny NSAID. Sledovanie trvalo až do 77. dňa. Populáciu v štúdiu tvorili zo 64 % ženy, s mediánom veku 58 rokov a 4,4 % pacientov malo klírens kreatinínu < 50 ml/min.

Primárny cieľ účinnosti, ktorý bol zložený zo symptomatickej PE, symptomatickej HŽT, extenzie symptomatickej trombózy povrchových žíl, opakovaného výskytu symptomatickej trombózy povrchových žíl alebo úmrtia do 47. dňa, sa významne znížil z 5,9 % u pacientov liečených placebom na 0,9 % u pacientov liečených fondaparínom v dávke 2,5 mg (zníženie relatívneho rizika: 85,2 %; 95 % CI, 73,7 % až 91,7 % [$p < 0,001$]). Výskyt každej tromboembolickej zložky primárneho cieľa sa taktiež významne znížil u pacientov liečených fondaparínom, a to nasledovne: symptomatická PE [0 (0 %) oproti 5 (0,3 %) ($p = 0,031$)], symptomatická HŽT [3 (0,2 %) oproti 18 (1,2 %); zníženie relatívneho rizika 83,4 % ($p < 0,001$)], extenzia symptomatickej trombózy povrchových žíl [4 (0,3 %)

oproti 51 (3,4 %); zníženie relatívneho rizika 92,2 % ($p < 0,001$), opakovaný výskyt symptomatickej trombózy povrchových žíl [5 (0,3 %) oproti 24 (1,6 %); zníženie relatívneho rizika 79,2 % ($p < 0,001$)].

Úmrtnosť bola nízka a medzi liečebnými skupinami podobná, pričom došlo k 2 (0,1 %) úmrtiam v skupine liečenej fondaparínom oproti 1 (0,1 %) úmrtiu v skupine liečenej placebom.

Účinnosť bola zachovaná až do 77. dňa a bola konzistentná vo všetkých vopred definovaných podskupinách vrátane pacientov s varikóznymi žilami a pacientov s trombózou povrchových žíl lokalizovanou pod kolenom.

Závažné krvácanie sa počas liečby vyskytlo u 1 (0,1 %) pacienta liečeného fondaparínom a u 1 (0,1 %) pacienta liečeného placebom. Klinicky významné nezávažné krvácanie sa vyskytlo u 5 (0,3 %) pacientov liečených fondaparínom a u 8 (0,5 %) pacientov liečených placebom.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po subkutánnom podaní sa fondaparín úplne a rýchlo absorbuje (absolútna biologická dostupnosť 100 %). U mladých, zdravých jedincov sa dosiahla maximálna plazmatická koncentrácia (priemerná $C_{\max} = 0,34 \text{ mg/l}$) 2 hodiny po podaní jednej subkutánnej injekcie fondaparínu s dávkou 2,5 mg. 25 minút po podaní dávky sa dosiahne polovičná plazmatická koncentrácia priemernej $C_{\max}$.

U starších, zdravých jedincov je farmakokinetika fondaparínu lineárna v rozmedzí 2 až 8 mg podaného subkutánne. Subkutánnym dávkovaním jedenkrát denne sa dosiahne rovnovážny stav plazmatických hladín po 3 až 4 dňoch so zvýšením $C_{\max}$ a AUC 1,3-krát.

U pacientov podstupujúcich operačnú náhradu bedrového kĺbu, ktorí dostávajú fondaparín 2,5 mg jedenkrát denne, sa pre fondaparín predpokladá priemerný (CV%) rovnovážny stav farmakokinetických parametrov: $C_{\max}$ (mg/l) - 0,39 (31 %), $T_{\max}$ (h) - 2,8 (18 %) a $C_{\min}$ (mg/l) - 0,14 (56 %). U pacientov s bedrovou zlomeninou, spojenou s vyšším vekom, sú rovnovážne plazmatické koncentrácie fondaparínu: $C_{\max}$ (mg/l) - 0,50 (32 %), $C_{\min}$ (mg/l) - 0,19 (58 %).

Distribúcia

Distribučný objem fondaparínu je limitovaný (7 - 11 litrov). *In vitro* je fondaparín pevne a špecificky naviazaný na antitrombínovú bielkovinu s väzbou príslušnej plazmatickej koncentrácie (98,6 % až 97,0 % pri koncentráciách od 0,5 do 2 mg/l). Fondaparín sa signifikantne neviaže na iné plazmatické bielkoviny vrátane faktora 4 krvných doštičiek (PF4).

Vzhľadom na to, že sa fondaparín neviaže signifikantne na plazmatické bielkoviny, s výnimkou ATIII, neočakávajú sa žiadne interakcie s inými liekmi sprostredkované vytiesnením z väzobných miest na bielkovinách.

Biotransformácia

Aj keď to nie je celkom zhodnotené, nie sú dôkazy o metabolizme fondaparínu a obzvlášť o tvorbe aktívnych metabolitov.

Fondaparín neinhibuje CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, alebo CYP3A4) *in vitro*. Vzhľadom na to sa nepredpokladá, že fondaparín bude interagovať s inými liekmi *in vivo* inhibíciou metabolizmu sprostredkovaného CYP.

Eliminácia

Polčas eliminácie ($t_{1/2}$) u zdravých mladých jedincov je okolo 17 hodín a u starších zdravých jedincov okolo 21 hodín. V nezmenenej forme sa obličkami vylučuje 64 - 77 % fondaparínu.

Špeciálne skupiny pacientov

Deti a dospievajúci - v tejto populácii nebol fondaparín sledovaný v prevencii VTE alebo v liečbe trombózy povrchových žíl alebo akútneho koronárneho syndrómu (AKS).

Starší pacienti - obličkové funkcie sa môžu s vekom znižovať, a preto môže byť u starších znížená eliminačná kapacita fondaparínu. U pacientov > 75 rokov, ktorí podstupujú ortopedické operácie bol vypočítaný plazmatický klírens 1,2- až 1,4-krát nižší ako u pacientov < 65 rokov.

Poškodenie funkcie obličiek - v porovnaní s pacientmi, ktorí majú normálne obličkové funkcie (klírens kreatinínu > 80 ml/min) mali pacienti s miernym poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu 50 až 80 ml/min) plazmatický klírens 1,2- až 1,4-krát nižší. Pacienti so stredne závažným poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 až 50 ml/min) ho mali v priemere dvakrát nižší. U pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) je plazmatický klírens približne päťkrát nižší v porovnaní s normálnymi obličkovými funkciami. Asociované hodnoty terminálneho polčasu boli u pacientov so stredne závažným poškodením obličiek 29 h a 72 h u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek.

Pohlavie - po úprave dávky podľa telesnej hmotnosti sa nepozorovali žiadne rozdiely medzi pohlaviami.

Rasa - farmakokinetické rozdiely spôsobené rasou neboli prospektívne študované. Štúdie vykonané na zdravých jedincoch v Ázii (Japonci) neodhalili odlišný farmakokinetický profil v porovnaní s beloškými zdravými jedincami. Podobne sa nepozorovali rozdiely v plazmatickom klírense medzi černoškými a beloškými pacientmi, ktorí podstúpili ortopedické operácie.

Telesná hmotnosť - plazmatický klírens fondaparínu rastie s telesnou hmotnosťou (9 % vzostup na 10 kg).

Poškodenie funkcie pečene - po jednorazovej, subkutánnej dávke fondaparínu podanej jedincom so stredne ťažkým poškodením funkcie pečene (Child-Pugh stupeň B) sa celková hodnota (t.j. viazaného a neviazaného fondaparínu) C_{max} znížila o 22 % a AUC o 39 % v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou pečene. U jedincov s poškodením funkcie pečene boli nižšie plazmatické koncentrácie fondaparínu pripisované zníženej väzbe na ATIII sekundárne spôsobenej nižšími plazmatickými koncentraciami ATIII, čo malo za následok zvýšený renálny klírens fondaparínu. V dôsledku toho sa predpokladá, že u pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene zostanú koncentrácie neviazaného fondaparínu nezmenené, a preto u nich na základe farmakokinetiky nie je potrebná úprava dávky.

Farmakokinetika fondaparínu nebola skúmaná u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Pokiaľ ide o reprodukčnú toxicitu sú štúdie na zvieratách nedostatočné kvôli limitovanej expozícii.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Chlorid sodný
Voda na injekciu
Kyselina chlorovodíková
Hydroxid sodný

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Ak sa sodná soľ fondaparínu pridáva do minivaku s 0,9 % fyziologickým roztokom, najlepšie je podať infúziu ihneď, ale môže sa uchovávať pri izbovej teplote až 24 hodín.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C. Neuchovávajúte v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Sklenený valec Typ I (1 ml), na ktorom je pripevnená 12,7 mm ihla kalibru 27 a ktorý je uzavretý piestovou zátkou z brómbutylového alebo chlórbutylového elastoméru.

Arixtra sa dodáva v baleniach, ktoré obsahujú 2, 7, 10 a 20 naplnených injekčných striekačiek. K dispozícii sú dva typy injekčných striekačiek:

- injekčná striekačka s modrým piestom a automatickým zabezpečovacím systémom
- injekčná striekačka s modrým piestom a manuálnym zabezpečovacím systémom.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Subkutánna injekcia sa podáva rovnakým spôsobom ako klasická injekčná striekačka. Intravenózne podávanie sa má uskutočniť cez existujúcu intravenóznú linku buď priamo, alebo s použitím minivaku malého objemu (25 alebo 50 ml) s 0,9 % fyziologickým roztokom.

Parenterálne roztoky musia byť pred podaním skontrolované zrakom, či sa v nich nenachádzajú tuhé čiastočky alebo či nezmenili farbu.

Návod na podanie subkutánnej injekcie samotným pacientom je zahrnutý v písomnej informácii pre používateľa.

Ochranný systém ihly naplnených injekčných striekačiek Arixtra je vybavený zabezpečovacím systémom, ktorý slúži na prevenciu poranenia sa ihlou po použití injekčnej striekačky.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/02/206/001-004

EU/1/02/206/021

EU/1/02/206/022

EU/1/02/206/023

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. marec 2002

Datum posledného predĺženia registrácie: 20. apríla 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky

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

1. NÁZOV LIEKU

Arixtra 5 mg/0,4 ml injekčný roztok, naplnená injekčná striekačka.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 5 mg sodnej soli fondaparínu v 0,4 ml injekčného roztoku.

Pomocná látka so známym účinkom: Obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Roztok je číra a bezfarebná až slabožltá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba dospelých s akútnou hlbokou žilovou trombózou (HŽT) a liečba akútnej pľúcnej embólie (PE), okrem hemodynamicky nestabilných pacientov alebo pacientov, ktorí vyžadujú trombolýzu alebo pľúcnu embolektómiu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka fondaparínu je 7,5 mg (pacienti s telesnou hmotnosťou $\geq 50, \leq 100$ kg) podaná v subkutánnej injekcii jedenkrát denne. Pre pacientov s telesnou hmotnosťou < 50 kg je odporúčaná dávka 5 mg. Pre pacientov s telesnou hmotnosťou > 100 kg je odporúčaná dávka 10 mg.

Liečba by mala trvať najmenej 5 dní a dovtedy, pokiaľ sa nepreukáže dostatočná perorálna antikoagulácia (INR; medzinárodný normalizovaný pomer 2 až 3). Súbežná liečba perorálnymi antikoagulanciami by sa mala začať čo najskôr, obvyčajne v priebehu 72 hodín. Priemerná dĺžka podávania v klinických štúdiách bola 7 dní a klinická skúsenosť z liečby dlhšej ako 10 dní je obmedzená.

Špeciálne skupiny pacientov

Starší pacienti - nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. U pacientov ≥ 75 rokov by mal byť fondaparín používaný opatrne, nakoľko sa funkcia obličiek znižuje s vekom (pozri časť 4.4).

Poškodenie funkcie obličiek - fondaparín sa musí podávať s opatrnosťou u pacientov so stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Nie je skúsenosť s podskupinou pacientov aj s vysokou telesnou hmotnosťou (> 100 kg) a aj so stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 - 50 ml/min). V tejto podskupine po úvodnej 10 mg dennej dávke by sa mala zvážiť redukcia dennej dávky na 7,5 mg na základe farmakokinetického modelovania (pozri časť 4.4).

Fondaparín nesmie byť podávaný u pacientov so závažným poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časť 4.3).

Poškodenie funkcie pečene - úprava dávky nie je potrebná u pacientov s miernym alebo stredne ťažkým poškodením funkcie pečene. U pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene musí byť fondaparín používaný opatrne, pretože táto skupina pacientov nebola skúmaná (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia - fondaparín sa neodporúča používať u detí mladších ako 17 rokov kvôli obmedzeným údajom o bezpečnosti a účinnosti (pozri časti 5.1 a 5.2).

Spôsob podávania

Fondaparín je podávaný ležiacemu pacientovi hlbokou subkutánnou injekciou. Miesto podania sa má striedať z ľavej a pravej anterolaterálnej a ľavej a pravej posterolaterálnej brušnej steny. Vzduchovú bublinu z injekčnej striekačky pred aplikáciou injekcie nevyláčajte, aby sa predišlo úniku lieku pri používaní naplnených injekčných striekačiek. Do kožnej riasy držanej medzi palcom a ukazovákom musí byť kolmo vpichnutá celá dĺžka ihly. Kožná riasa musí byť držaná počas celej aplikácie injekcie.

Ďalšie pokyny na použitie a zaobchádzanie s liekom a likvidáciu, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- klinicky významné aktívne krvácanie
- akútna bakteriálna endokarditída
- ťažké poškodenie funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Fondaparín je určený len na subkutánne podávanie. Injekciu neaplikujte intramuskulárne.

Skúsenosť s liečbou fondaparínom je obmedzená u pacientov, ktorí sú hemodynamicky nestabilní a nie je žiadna skúsenosť u pacientov vyžadujúcich trombolýzu, embolektómiu alebo zavedenie filtra do dutej žily.

Hemorágie

Fondaparín sa musí opatrne podávať pacientom, ktorí majú zvýšené riziko hemorágií, ako sú vrodené alebo získané krvácavé poruchy (napr. počet krvných doštičiek < 50 000/mm³), s aktívnou vredovou gastrointestinálnou chorobou a nedávnym intrakraniálnym krvácaním alebo po nedávnej operácii mozgu, miechy alebo očí a v špeciálnych skupinách pacientov uvedených nižšie.

Tak ako iné antikoagulanty, sa fondaparín musí podávať s opatnosťou u pacientov, ktorí podstúpili nedávnu operáciu (< 3 dni) a mali zaistenú len jednu operačnú hemostázu.

S fondaparínom súčasne nesmú byť podávané látky, ktoré môžu zvýrazniť riziko hemorágií. Medzi tieto látky patria desirudín, fibrinolytiká, antagonisti receptora GP IIb/IIIa, heparín, heparinoidy alebo nízkomolekulové heparíny (LMWH). Počas liečby VTE, súčasná liečba antagonistami vitamínu K má byť podávaná v súlade s informáciou uvedenou v časti 4.5. Ďalšie inhibítory krvných doštičiek (kyselina acetylsalicylová, dipyridamol, sulfínpyrazón, tiklopidín alebo klopidoogrel) a NSAIDs musia byť používané opatrne. Ak je nevyhnutné súčasné podávanie, je potrebný starostlivý monitoring.

Spinálna/Epidurálna anestézia

U pacientov dostávajúcich fondaparín skôr na liečbu VTE ako na profylaxiu, by sa v prípade chirurgických zákrokov nemala použiť spinálna/epidurálna anestézia.

Starší pacienti

Staršia populácia má vyššie riziko krvácania. Pretože s vekom všeobecne klesajú obličkové funkcie, u starších pacientov môže byť pozorované znížené vylučovanie a zvýšená expozícia fondaparínu (pozri

časť 5.2). Výskyt krvácajúcich stavov u pacientov, ktorí dostávali odporúčané dávkovanie v liečbe HŽT alebo PE a vo veku < 65 rokov, 65 - 75 a > 75 rokov bol 3,0 %, 4,5 % a 6,5 %. Zodpovedajúci výskyt u pacientov, ktorí dostávali odporúčané dávkovanie enoxaparínu v liečbe HŽT bol 2,5 %, 3,6 % a 8,3 %, zatiaľ čo výskyt u pacientov dostávajúcich odporúčané dávkovanie UFH v liečbe PE bol 5,5 %, 6,6 % a 7,4 %. Fondaparín musí byť u starších pacientov používaný opatrne (pozri časť 4.2).

Nízka telesná hmotnosť

Klinická skúsenosť je obmedzená u pacientov s hmotnosťou < 50 kg. U tejto skupiny pacientov sa fondaparín musí podávať s opatrnosťou, v dennej dávke 5 mg (pozri časti 4.2 a 5.2).

Poškodenie funkcie obličiek

Riziko krvácania sa zvyšuje so zvyšujúcim sa poškodením funkcie obličiek. Fondaparín sa vylučuje prevažne obličkami. Výskyt krvácajúcich stavov u pacientov, ktorí dostávali odporúčané dávkovanie v liečbe HŽT alebo PE s normálnou funkciou obličiek, s miernym poškodením funkcie obličiek, stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek a so závažným poškodením funkcie obličiek bol 3,0 % (34/1132), 4,4 %, (32/733), 6,6 % (21/318) a 14,5 % (8/55). Zodpovedajúci výskyt u pacientov, ktorí dostávali odporúčané dávkovanie enoxaparínu v liečbe HŽT bol 2,3 %, (13/559), 4,6 % (17/368), 9,7 % (14/145) a 11,1 % (2/18) a u pacientov, ktorí dostávali odporúčané dávkovanie nefrakcionovaného heparínu v liečbe PE bol výskyt 6,9 % (36/523), 3,1 % (11/352), 11,1 % (18/162) a 10,7 % (3/28).

Fondaparín je kontraindikovaný pri závažnom poškodení funkcie obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min) a má sa používať s opatrnosťou u pacientov so stredne závažným poškodením obličiek (klírens kreatinínu 30 - 50 ml/min). Dĺžka liečby nesmie prekročiť dobu vyhodnotenú v klinickej štúdii (priemer 7 dní) (pozri časti 4.2, 4.3 a 5.2).

Nie je skúsenosť s podskupinou pacientov aj s vysokou telesnou hmotnosťou (> 100 kg) a aj so stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 - 50 ml/min). Fondaparín musí byť podávaný s opatrnosťou u týchto pacientov. Po úvodnej 10 mg dennej dávke by sa mala zvážiť redukcia dennej dávky na 7,5 mg na základe farmakokinetického modelovania (pozri časť 4.2).

Ťažké poškodenie funkcie pečene

Použitie fondaparínu by sa malo opatrne zvážiť, kvôli zvýšenému riziku krvácania v dôsledku deficitu koagulačných faktorov u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene (pozri časť 4.2).

Pacienti s heparínom navodenou trombocytopéniou

Fondaparín sa má používať opatrne u pacientov s anamnézou HIT. Účinnosť a bezpečnosť fondaparínu nebola oficiálne študovaná u pacientov s HIT typu II. Fondaparín sa neviaže na doštičkový faktor 4 a zvyčajne nereaguje skrížene so sérom pacientov s heparínom indukovanou trombocytopéniou (HIT) typu II. U pacientov liečených fondaparínom sa však vyskytli zriedkavé, spontánne hlásené prípady HIT.

Alergia na latex

Ochranný kryt ihly naplnenej injekčnej striekačky obsahuje sušenú prírodnú latexovú gumu, ktorá môže vyvolať alergické reakcie u osôb citlivých na latex.

4.5 Liekové a iné interakcie

Riziko krvácania sa zvyšuje súčasným podávaním fondaparínu a látok, ktoré môžu zvýrazniť riziko hemorágií (pozri časť 4.4).

V klinických štúdiách uskutočnených s fondaparínom sa nepozorovala interakcia perorálnych antikoagulancií (warfarín) s farmakokinetikou fondaparínu; pri dávke 10 mg použitej v štúdiách interakcií, fondaparín neovplyvňoval sledovanú antikoagulačnú (INR) aktivitu warfarínu.

Inhibítory krvných doštičiek (kyselina acetylsalicylová), NSAIDs (piroxikam) a digoxín nemali interakcie s farmakokinetikou fondaparínu. Pri dávke 10 mg použitej v štúdiách interakcií fondaparín

neovplyvňoval ani čas krvácania pri liečbe kyselinou acetylsalicylovou alebo piroxikamom, ani farmakokinetiku digoxínu v rovnovážnom stave.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku fondaparínu. Štúdie na zvieratách kvôli limitovanej expozícii neposkytujú dostatok údajov o účinkoch počas gravidity, embryonálneho/fetálneho vývoja, pôrodu a postnatálneho vývoja. Fondaparín sa má predpisovať gravidným ženám iba v nevyhnutných prípadoch.

Laktácia

Fondaparín sa vylučuje do mlieka potkanov, nevie sa však či fondaparín sa vylučuje do ľudského mlieka. Dojčenie sa počas liečby fondaparínom neodporúča. Perorálna absorpcia dieťaťom je však nepravdepodobná.

Fertilita

Nie sú k dispozícii údaje o účinku fondaparínu na fertilitu u ľudí. Štúdie na zvieratách nepreukazujú žiaden účinok na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie závažné nežiaduce reakcie hlásené pri fondaparíne sú komplikácie z krvácania (na rôznych miestach vrátane zriedkavých prípadov intrakraniálneho/intracerebrálneho a retroperitoneálneho krvácania). Fondaparín sa musí opatrne podávať pacientom, ktorí majú zvýšené riziko hemorágií (pozri časť 4.4).

Bezpečnosť fondaparínu sa hodnotila:

- na 3 595 pacientoch, ktorí podstúpili závažnú ortopedickú operáciu dolných končatín s liečbou až do 9 dní (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml a Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- na 327 pacientoch, ktorí podstúpili operáciu bedrovej zlomeniny s trojtýždňovou liečbou, ktorá nasledovala po iniciálnej jednotýždňovej profylaxii (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml a Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- na 1 407 pacientoch, ktorí podstúpili brušnú operáciu s liečbou až do 9 dní (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml a Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- na 425 internistických pacientoch, ktorí majú veľké riziko tromboembolických komplikácií liečených do 14 dní (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml a Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- na 10 057 pacientoch, ktorí podstúpili liečbu NAP alebo NSTEMI AKS (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- na 6 036 pacientoch, ktorí podstúpili liečbu STEMI AKS (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- na 2 517 pacientoch liečených na venózy tromboembolizmus a liečených fondaparínom v priemere po dobu 7 dní (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml a Arixtra 10 mg/0,8 ml)

Tieto nežiaduce reakcie majú byť interpretované v rámci kontextu chirurgických a internistických indikácií. Profil nežiaducich udalostí hlásený v programe AKS sa zhoduje s nežiaducimi reakciami na liek zistenými pri profylaxii VTE.

Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú zadefinované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

MedDRA triedy orgánových systémov	časté (≥ 1/100, < 1/10)	menej časté (≥ 1/1 000, < 1/100)	zriedkavé (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
<i>Infekcie a nákazy</i>			pooperačné infekcie rany
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	anémia, pooperačné krvácanie, uterovaginálne krvácanie*, hemoptýza, hematúria, hematóm, krvácanie z ďasien, purpura, epistaxa, gastrointestinálne krvácanie, hemartróza*, očné krvácanie*, modriny*	trombocytopénia, thrombocytémia, abnormálny počet krvných doštičiek, porucha koagulácie	retroperitoneálne krvácanie*, pečňové, intrakraniálne/ intracerebrálne krvácanie*
<i>Poruchy imunitného systému</i>			alergická reakcia (vrátane veľmi zriedkavých hlásení angioedému, anafylaktoidnej/ anafylaktickej reakcie)
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>			hypokaliémia, vzostup nebielkovinového dusíka (Npn) ^{1*}
<i>Poruchy nervového systému</i>		bolesť hlavy	úzkosť, zmätenosť, závrat, somnolencia, vertigo
<i>Poruchy ciev</i>			hypotenzia
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>		dyspnoe	kašeľ
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>		nauzea, vracanie	bolesť brucha, dyspepsia, gastritída, zápcha, hnačka
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>		abnormálne výsledky pečňových funkčných testov, zvýšené hladiny pečňových enzýmov	bilirubinémia
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>		vyrážka erytematózna, pruritus	
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>		edém, periférny edém, bolesť, horúčka, bolesť na hrudníku, presakovanie z rany	reakcia v mieste podania injekcie, bolesť nôh, únava, sčervenanie tváre, synkopa, návaly horúčavy, genitálny edém

⁽¹⁾ Npn reprezentuje nebielkovinový dusík ako urea, kyselina močová, aminokyseliny atď.

* Nežiaduce reakcie sa vyskytli pri vyšších dávkach 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml a 10 mg/0,8 ml.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť fondaparínu u pediatrických pacientov nebola stanovená. V otvorenej, jednoramennej, retrospektívnej, nerandomizovanej, jednocentrickej klinickej štúdii s 366 pediatrickými pacientmi s VTE liečenými fondaparínom bol profil bezpečnosti nasledovný:
Udalosti závažného krvácania podľa definície Medzinárodnej spoločnosti pre trombózu a hemostázu (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*; ISTH) (n = 7; 1,9 %): u 1 pacienta (0,3 %) sa vyskytlo klinicky zjavné krvácanie, u 3 pacientov (0,8 %) sa vyskytlo závažné krvácanie a u 3 pacientov (0,8 %) sa vyskytlo závažné krvácanie, ktoré vyžadovalo chirurgický zásah. Udalosti

závažného krvácania viedli k prerušeniu liečby fondaparínom u 4 pacientov a k ukončeniu liečby fondaparínom u 3 pacientov.

Okrem toho sa u 8 pacientov (2,2 %) vyskytlo zjavné krvácanie, v prípade ktorého bol podaný krvný produkt a ktoré nebolo možné priamo pripísať pacientovmu základnému ochoreniu, a u 4 pacientov (1,1 %) sa vyskytlo krvácanie, ktoré vyžadovalo lekársky alebo chirurgický zásah. Všetky tieto udalosti si vyžadovali buď prerušenie, alebo ukončenie liečby fondaparínom, s výnimkou 1 pacienta, v prípade ktorého nebol úkon podniknutý v súvislosti s fondaparínom hlásený.

U ďalších 65 pacientov (17,8 %) sa hlásili iné udalosti zjavného krvácania alebo menštruačné krvácanie vedúce k lekárskej konzultácii a/alebo zásahu.

Zaznamenané boli aj nasledujúce nežiaduce udalosti osobitného záujmu (n = 189; 51,6 %): anémia (27 %), trombocytopénia (18 %), alergické reakcie (1 %) a hypokaliémia (14 %).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Dávky fondaparínu nad odporúčaný režim môžu viesť k zvýšenému riziku krvácania. Nie je známe antidotum fondaparínu.

Pri predávkovaní spojenom s krvácajúcimi komplikáciami sa liečba musí prerušiť a pátrať po primárnej príčine. Musí sa zvážiť začatie vhodnej liečby ako je chirurgická hemostáza, náhrada krvi, transfúzia čerstvej plazmy, plazmaferéza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotiká.

ATC kód: B01AX05

Farmakodynamické účinky

Fondaparín je syntetický a selektívny inhibítor aktivovaného faktora X (Xa). Antitrombotická aktivita fondaparínu je výsledkom selektívnej inhibície faktora Xa sprostredkovanvej antitrombínom III (antitrombín). Selektívnym naviazaním na antitrombín, fondaparín potenciuje (asi 300-krát) prirodzenú neutralizáciu faktora Xa sprostredkovanú antitrombínom. Neutralizácia faktora Xa preruší kaskádu zrážania krvi a inhibuje vznik trombinu a aj tvorbu trombu. Fondaparín neinaktivuje trombín (aktivovaný faktor II) a nemá žiadny vplyv na krvné doštičky.

Pri dávkach používaných pri liečbe fondaparín neovplyvňuje, v klinicky významnom rozsahu, výsledky bežného koagulačného vyšetrenia plazmy ako je aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT), aktivovaný čas zrážania (ACT) alebo protrombínový čas (PT)/medzinárodný normalizovaný pomer (INR), ani čas krvácania alebo fibrinolytickú aktivitu. Vyskytli sa však zriedkavé spontánne hlásené prípady predĺženia aPTT. Pri vyšších dávkach sa môžu vyskytnúť mierne zmeny v aPTT. Pri dávke 10 mg používanej v interakčných štúdiách, fondaparín neovplyvnil signifikantne antikoagulačnú aktivitu (INR) warfarínu.

Fondaparín zvyčajne nereaguje skrížene so sérom pacientov s heparínom navodenou trombocytopéniou (HIT). Zaznamenali sa však zriedkavé spontánne hlásenia HIT u pacientov liečených fondaparínom.

Klinické štúdie

Klinický program fondaparínu na liečbu venózneho tromboembolizmu bol navrhnutý tak, aby preukázal účinnosť fondaparínu v liečbe hlbokej žilovej trombózy (HŽT) a pľúcnej embólie (PE). V kontrolovaných klinických štúdiách fázy II. a III. bolo sledovaných vyše 4 874 pacientov.

Liečba hlbokoj žilovej trombózy

V randomizovanej, dvojito zaslepenej klinickej štúdii u pacientov s potvrdenou diagnózou akútnej symptomatickej HŽT sa porovnával fondaparín 5 mg (pre telesnú hmotnosť < 50 kg), 7,5 mg (pre hmotnosť ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) alebo 10 mg (pre hmotnosť > 100 kg) podávaný s.c. jedenkrát denne so sodnou soľou enoxaparínu 1 mg/kg s.c. podávanou dvakrát denne. Spolu bolo liečených 2 192 pacientov; v oboch skupinách boli pacienti liečení minimálne 5 dní a najviac 26 dní (priemerne 7 dní). Obidve sledované skupiny boli liečené antagonistami vitamínu K, ktorých podávanie obvyčajne začalo v priebehu 72 hodín po podaní prvej dávky skúšaných liekov a pokračovalo sa 90 ± 7 dní, v obvyklej úprave dávky, tak, aby sa dosiahlo INR 2 - 3. Primárne sledovaný ukazovateľ účinnosti sa skladal z potvrdených symptomatických rekurentných nefatálnych VTE a fatálnych VTE hlásených až do 97. dňa. Nepreukázalo sa, že by liečba fondaparínom bola menej účinná oproti enoxaparínu (hodnotenie VTE 3,9 % a 4,1 %).

Závažné krvácanie počas počiatočného liečebného obdobia sa pozorovalo u 1,1 % pacientov liečených fondaparínom v porovnaní s 1,2 % pacientov s enoxaparínom.

Liečba pľúcnej embólie

Randomizovaná, otvorená klinická štúdia bola uskutočnená u pacientov s akútnou symptomatickou PE. Diagnóza bola potvrdená objektívnymi testami (snímka pľúc, pľúcna angiografia alebo špirálová CT snímka). Pacienti, ktorí vyžadovali trombolýzu alebo embolectómiu alebo filter do dutej žily boli vylúčení. Randomizovaní pacienti mohli byť predliečení s UFH počas skríningovej fázy, ale pacienti liečení viac ako 24 hodín terapeutickou dávkou antikoagulancia alebo s nekontrolovanou hypertenziou boli vylúčení. Fondaparín 5 mg (pre telesnú hmotnosť < 50 kg), 7,5 mg (pre hmotnosť ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) alebo 10 mg (pre hmotnosť > 100 kg) podávaný s.c. jedenkrát denne sa porovnával s nefrakcionovaným heparínom podávaným i.v. ako bolus (5 000 IU) s následnou kontinuálnou i.v. infúziou prispôbenou tak, aby sa udržal 1,5- až 2,5-násobok kontrolnej hodnoty aPTT. Spolu bolo liečených 2 184 pacientov; v oboch skupinách boli pacienti liečení minimálne 5 dní a najviac 22 dní (priemerne 7 dní). Obidve sledované skupiny boli liečené antagonistami vitamínu K, ktorých podávanie obvyčajne začalo v priebehu 72 hodín po podaní prvej dávky skúšaných liekov a pokračovalo 90 ± 7 dní, v obvyklej úprave dávky, tak, aby sa dosiahlo INR 2 - 3. Primárne sledovaný ukazovateľ účinnosti sa skladal z potvrdených rekurentných symptomatických nefatálnych VTE a fatálnych VTE hlásených až do 97. dňa. Nepreukázalo sa, že by liečba fondaparínom bola menej účinná oproti nefrakcionovanému heparínu (hodnotenie VTE 3,8 % a 5,0 %).

Závažné krvácanie počas počiatočného liečebného obdobia sa pozorovalo u 1,3 % pacientov liečených fondaparínom v porovnaní s 1,1 % pacientov s nefrakcionovaným heparínom.

Liečba venózneho tromboembolizmu (Venous Thromboembolism, VTE) u pediatrických pacientov

Bezpečnosť a účinnosť fondaparínu u pediatrických pacientov neboli v prospektívnych randomizovaných klinických štúdiách stanovené (pozri časť 4.2).

V otvorenej, jednoramennej, retrospektívnej, nerandomizovanej, jednocentrickej klinickej štúdii bolo 366 pediatrických pacientov konzekutívne liečených fondaparínom. Z týchto 366 pacientov bolo 313 pacientov s diagnózou VTE zahrnutých do skupiny na analýzu účinnosti, pričom sa u 221 pacientov užívalo fondaparínu počas > 14 dní a iných antikoagulancií počas < 33 % celkového trvania liečby fondaparínom. Najčastejším typom VTE bola trombóza súvisiaca s katétrom (N = 179; 48,9 %). U 86 pacientov sa vyskytli trombózy dolných končatín, 22 pacientov malo cerebrálne sinusové trombózy a 9 pacientov malo pľúcnu embóliu. Pacienti začínali na fondaparíne v dávke 0,1 mg/kg jedenkrát denne, pričom sa v prípade pacientov vážiach viac ako 20 kg dávky zaokrúhlili podľa najbližšej naplnenej injekčnej striekačky (2,5 mg, 5 mg alebo 7,5 mg). V prípade pacientov vážiach 10 - 20 kg sa dávkovanie zakladalo na telesnej hmotnosti bez zaokrúhľenia podľa

najbližšej naplnenej injekčnej striekačky. Úrovně fondaparínu sa monitorovali po druhej alebo tretej dávke až do dosiahnutia terapeutických úrovní. Úrovně fondaparínu sa potom spočiatku monitorovali týždenne a počas ambulantnej liečby každé 1 - 3 mesiace. Dávkovanie sa upravovalo tak, aby sa dosiahla maximálna koncentrácia fondaparínu v krvi v rámci terapeutického cieľa 0,5 - 1,0 mg/l. Maximálna dávka nemala prekročiť 7,5 mg/deň.

Pacienti dostali počiatočnú strednú dávku približne 0,1 mg/kg telesnej hmotnosti, čo sa prevádza na strednú dávku 1,37 mg v skupine s telesnou hmotnosťou < 20 kg, 2,5 mg v skupine s telesnou hmotnosťou 20 až < 40 kg, 5 mg v skupine s telesnou hmotnosťou 40 až < 60 kg a 7,5 mg v skupine s telesnou hmotnosťou ≥ 60 kg. Na základe stredných hodnôt trvalo dosiahnutie terapeutických úrovní vo všetkých vekových skupinách približne 3 dni (pozri časť 5.2). V štúdií predstavoval medián trvania liečby fondaparínom 85,0 dní (rozsah 1 až 3 768 dní).

Primárna účinnosť sa zakladala na meraní podielu pediatrických pacientov s úplným rozpustením zrazenín do 3 mesiacov (± 15 dní). Zhrnutia úplného rozpustenia zrazenín u pacientov s hlavnými VTE po 3. mesiaci sú uvedené podľa vekovej skupiny a hmotnostnej skupiny v tabuľke 1 a 2.

Tabuľka 1. Zhrnutie úplného rozpustenia zrazenín v súvislosti s hlavnými VTE do 3. mesiaca podľa vekovej skupiny

Parameter	< 2 roky (N = 30) n (%)	≥ 2 až < 6 rokov (N = 61) n (%)	≥ 6 až < 12 rokov (N = 72) n (%)	≥ 12 až < 18 rokov (N = 150) n (%)
Úplné rozpustenie aspoň jednej zrazeniny, n (%)	14 (46,7)	26 (42,6)	38 (52,8)	65 (43,3)
Úplné rozpustenie všetkých zrazenín, n (%)	14 (46,7)	25 (41,0)	37 (51,4)	64 (42,7)

Tabuľka 2. Zhrnutie úplného rozpustenia zrazenín v súvislosti s hlavnými VTE do 3. mesiaca podľa hmotnostnej skupiny

Parameter	< 20 kg (N = 91) n (%)	20 až < 40 kg (N = 78) n (%)	40 až < 60 kg (N = 70) n (%)	≥ 60 kg (N = 73) n (%)
Úplné rozpustenie aspoň jednej zrazeniny, n (%)	42 (46,2)	42 (53,8)	30 (42,9)	28 (38,4)
Úplné rozpustenie všetkých zrazenín, n (%)	41 (45,1)	42 (53,8)	29 (41,4)	27 (37,0)

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika fondaparínu je odvodená od plazmatických koncentrácií fondaparínu kvantifikovaných cez anti faktor Xa aktivitu. Iba fondaparín môže byť použitý na kalibráciu anti-Xa merania (medzinárodný štandard heparínu alebo LMWH nie je vhodný pre toto použitie). Ako výsledok je koncentrácia fondaparínu vyjadrená v miligramoch (mg).

Absorpcia

Po subkutánnom podaní sa fondaparín úplne a rýchlo absorbuje (absolútna biologická dostupnosť 100 %). U mladých, zdravých jedincov sa dosiahla maximálna plazmatická koncentrácia (priemerná C_{max} = 0,34 mg/l) 2 hodiny po podaní jednej subkutánnej injekcie fondaparínu s dávkou 2,5 mg. 25 minút po podaní dávky sa dosiahne polovičná plazmatická koncentrácia priemernej C_{max} .

U starších, zdravých jedincov je farmakokinetika fondaparínu lineárna v rozmedzí 2 až 8 mg podaného subkutánne. Dávkovaním jedenkrát denne sa dosiahne rovnovážny stav plazmatických hladín po 3 až 4 dňoch so zvýšením C_{max} a AUC 1,3-krát.

U pacientov podstupujúcich operačnú náhradu bedrového kĺbu, ktorí dostávajú fondaparín 2,5 mg jedenkrát denne, sa pre fondaparín predpokladá priemerný (CV%) rovnovážny stav farmakokinetických parametrov: C_{max} (mg/l) - 0,39 (31 %), T_{max} (h) - 2,8 (18 %) a C_{min} (mg/l) - 0,14

(56 %). U pacientov s bedrovou zlomeninou, spojenou s vyšším vekom, sú rovnovážne plazmatické koncentrácie fondaparínu: C_{max} (mg/l) - 0,50 (32 %), C_{min} (mg/l) - 0,19 (58 %).

V liečbe HŽT a PE, pacientom, ktorí dostávajú fondaparín 5 mg (telesná hmotnosť < 50 kg), 7,5 mg (telesná hmotnosť 50 – 100 kg vrátane) a 10 mg (telesná hmotnosť > 100 kg) jedenkrát denne, poskytujú pre všetky hmotnostné kategórie podobnú expozíciu dávky upravené podľa telesnej hmotnosti. Odhady priemerných (CV%) rovnovážnych farmakokinetických parametrov fondaparínu u pacientov s VTE, ktorí dostávajú predpísané dávkovanie fondaparínu jedenkrát denne sú: C_{max} (mg/l) - 1,41 (23 %), T_{max} (h) - 2,4 (8 %) a C_{min} (mg/l) - 0,52 (45 %). Pridružené 5. a 95. percentily sú 0,97 a 1,92 pre C_{max} (mg/l) a 0,24 a 0,95 pre C_{min} (mg/l).

Distribúcia

Distribučný objem fondaparínu je limitovaný (7 - 11 litrov). *In vitro* je fondaparín pevne a špecificky naviazaný na antitrombínovú bielkovinu s väzbou príslušnej plazmatickej koncentrácie (98,6 % až 97,0 % pri koncentráciách od 0,5 do 2 mg/l). Fondaparín sa signifikantne neviaže na iné plazmatické bielkoviny vrátane faktora 4 krvných doštičiek (PF4).

Vzhľadom na to, že sa fondaparín neviaže signifikantne na plazmatické bielkoviny, s výnimkou antitrombínu, neočakávajú sa žiadne interakcie s inými liekmi sprostredkované vytesnením z väzobných miest na bielkovinách.

Biotransformácia

Aj keď to nie je celkom zhodnotené, nie sú dôkazy o metabolizme fondaparínu a obzvlášť o tvorbe aktívnych metabolitov.

Fondaparín neinhibuje CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, alebo CYP3A4) *in vitro*. Vzhľadom na to sa nepredpokladá, že fondaparín bude interagovať s inými liekmi *in vivo* inhibíciou metabolizmu sprostredkovaného CYP.

Eliminácia

Polčas eliminácie ($t_{1/2}$) u zdravých mladých jedincov je okolo 17 hodín a u starších zdravých jedincov okolo 21 hodín. V nezmenenej forme sa obličkami vylučuje 64 - 77 % fondaparínu.

Špeciálne skupiny pacientov

Pediatrickí pacienti – farmakokinetické parametre jedenkrát denne podkožne podávaného fondaparínu merané ako aktivita anti-faktora Xa boli charakterizované v štúdií FDPX-IJS-7001, retrospektívnej štúdií u pediatrických pacientov. Približne 60 % pacientov nevyžadovalo žiadnu úpravu dávky, aby dosiahli terapeutickú koncentráciu fondaparínu v krvi (0,5 - 1,0 mg/l) počas trvania liečby. Takmer 20 % vyžadovalo jednu úpravu dávky, 11 % vyžadovalo dve úpravy dávky a približne 10 % vyžadovalo viac ako dve úpravy dávky počas trvania liečby na dosiahnutie terapeutických koncentrácií fondaparínu (pozri tabuľku 3).

Tabuľka 3. Aplikované úpravy dávky počas štúdie FDPX-IJS-7001

Úroveň Anti-Xa podľa fondaparínu (mg/l)	Úprava dávky
< 0,3	Zvýšenie dávky o 0,03 mg/kg
0,3 - 0,49	Zvýšenie dávky o 0,01 mg/kg
0,5 - 1	Bez zmeny
1,01 - 1,2	Zníženie dávky o 0,01 mg/kg
> 1,2	Zníženie dávky o 0,03 mg/kg

Farmakokinetika jedenkrát denne podkožne podávaného fondaparínu meraná ako aktivita anti-Xa bola charakterizovaná u 24 pediatrických pacientov s VTE. Farmakokinetický (*pharmacokinetics*, PK) model pediatrickej populácie bol vytvorený na základe kombinácie PK údajov pediatrických pacientov s údajmi od dospelých. PK model v rámci populácie predpovedal, že hodnoty C_{maxss} a C_{minss} dosiahnuté

u pediatrických pacientov boli približne rovnaké ako hodnoty C_{maxss} a C_{minss} dosiahnuté u dospelých, čo naznačuje vhodnosť dávkovacieho režimu 0,1 mg/kg/deň. Okrem toho pozorované údaje u pediatrických pacientov spadajú do 95 % intervalu predpovede údajov u dospelých, čo poskytuje ďalší dôkaz, že dávka 0,1 mg/kg/deň je u pediatrických pacientov vhodná.

Starší pacienti - obličkové funkcie sa môžu s vekom znižovať, a preto môže byť u starších znížená eliminačná kapacita fondaparínu. U pacientov > 75 rokov podstupujúcich ortopedickú operáciu a užívajúcich fondaparín 2,5 mg raz denne, bol vypočítaný plazmatický klírens 1,2- až 1,4-krát nižší ako u pacientov < 65 rokov. Podobný vzor sa pozoroval pri liečbe u pacientov s HŽT a PE.

Poškodenie funkcie obličiek - v porovnaní s pacientmi podstupujúcimi ortopedickú operáciu a užívajúcimi fondaparín 2,5 mg raz denne, ktorí majú normálne obličkové funkcie (klírens kreatinínu > 80 ml/min) mali pacienti s miernym poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu 50 až 80 ml/min) plazmatický klírens 1,2- až 1,4-krát nižší. Pacienti so stredne závažným poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 až 50 ml/min) ho mali v priemere dvakrát nižší. U pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) je plazmatický klírens približne päťkrát nižší v porovnaní s normálnymi obličkovými funkciami. Asociované hodnoty terminálneho polčasu boli u pacientov so stredne závažným poškodením obličiek 29 h a u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek 72 h. Podobný vzor sa pozoroval pri liečbe pacientov s HŽT a PE.

Telesná hmotnosť - plazmatický klírens fondaparínu rastie s telesnou hmotnosťou (9 % vzostup na 10 kg).

Pohlavie - po úprave dávky podľa telesnej hmotnosti sa nepozorovali žiadne rozdiely medzi pohlaviami.

Rasa - farmakokinetické rozdiely spôsobené rasou neboli prospektívne študované. Štúdie vykonané na zdravých jedincoch v Ázii (Japonci) neodhalili odlišný farmakokinetický profil v porovnaní s beloškými zdravými jedincami. Podobne sa nepozorovali rozdiely v plazmatickom klírense medzi černoškými a beloškými pacientmi, ktorí podstúpili ortopedické operácie.

Poškodenie funkcie pečene - po jednorazovej, subkutánnej dávke fondaparínu podanej jedincom so stredne ťažkým poškodením funkcie pečene (Child-Pugh stupeň B) sa celková hodnota (t.j. viazaného a neviazaného fondaparínu) C_{max} znížila o 22 % a AUC o 39 % v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou pečene. U jedincov s poškodením funkcie pečene boli nižšie plazmatické koncentrácie fondaparínu pripisované zníženej väzbe na ATIII sekundárne spôsobenej nižšími plazmatickými koncentraciami ATIII, čo malo za následok zvýšený renálny klírens fondaparínu. V dôsledku toho sa predpokladá, že u pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene zostanú koncentrácie neviazaného fondaparínu nezmenené, a preto u nich na základe farmakokinetiky nie je potrebná úprava dávky.

Farmakokinetika fondaparínu nebola skúmaná u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Opakované dávky a štúdie reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko, ale neposkytli adekvátnu dokumentáciu miery bezpečnosti kvôli limitovanej expozícii na zvieratách.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Chlorid sodný
Voda na injekciu
Kyselina chlorovodíková
Hydroxid sodný

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote do 25 °C. Neuchovávajú sa v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Sklenený valec Typ I (1 ml), na ktorom je pripevnená 12,7 mm ihla kaliber 27 a ktorý je uzavretý piestovou zátkou z chlórbutylového elastoméru.

Arixtra 5 mg/0,4 ml sa dodáva v baleniach, ktoré obsahujú 2, 7, 10 a 20 naplnených injekčných striekačiek. K dispozícii sú dva typy injekčných striekačiek:

- injekčná striekačka s oranžovým piestom a automatickým zabezpečovacím systémom
- injekčná striekačka s oranžovým piestom a zabezpečovacím systémom.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Subkutánna injekcia sa podáva rovnakým spôsobom ako klasická injekčná striekačka.

Parenterálne roztoky musia byť pred podaním vizuálne skontrolované, či sa v nich nenachádzajú tuhé častice alebo či nezmenili farbu.

Návod na podanie pacientom sa uvádza v písomnej informácii pre používateľa.

Naplnené injekčné striekačky Arixtry sú vybavené ochranným systémom ihly, ktorý slúži na prevenciu poranenia sa ihlou po použití injekčnej striekačky.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

Tento liek je len na jedno použitie.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/02/206/009-011,018

EU/1/02/206/027

EU/1/02/206/028

EU/1/02/206/033

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. marec 2002

Datum posledného predĺženia registrácie: 20. apríla 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

1. NÁZOV LIEKU

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml injekčný roztok, naplnená injekčná striekačka.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 7,5 mg sodnej soli fondaparínu v 0,6 ml injekčného roztoku.

Pomocná látka so známym účinkom: Obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Roztok je číra a bezfarebná až slabožltá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba dospelých s akútnou hlbokou žilovou trombózou (HŽT) a liečba akútnej pľúcnej embólie (PE), okrem hemodynamicky nestabilných pacientov alebo pacientov, ktorí vyžadujú trombolýzu alebo pľúcnu embolektómiu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka fondaparínu je 7,5 mg (pacienti s telesnou hmotnosťou $\geq 50, \leq 100$ kg) podaná v subkutánnej injekcii jedenkrát denne. Pre pacientov s telesnou hmotnosťou < 50 kg je odporúčaná dávka 5 mg. Pre pacientov s telesnou hmotnosťou > 100 kg je odporúčaná dávka 10 mg.

Liečba by mala trvať najmenej 5 dní a dovtedy, pokiaľ sa nepreukáže dostatočná perorálna antikoagulácia (INR; medzinárodný normalizovaný pomer 2 až 3). Súbežná liečba perorálnymi antikoagulanciami by sa mala začať čo najskôr, obvyčajne v priebehu 72 hodín. Priemerná dĺžka podávania v klinických štúdiách bola 7 dní a klinická skúsenosť z liečby dlhšej ako 10 dní je obmedzená.

Špeciálne skupiny pacientov

Starší pacienti - nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. U pacientov ≥ 75 rokov by mal byť fondaparín používaný opatrne, nakoľko sa funkcia obličiek znižuje s vekom (pozri časť 4.4).

Poškodenie funkcie obličiek - fondaparín sa musí podávať s opatrnosťou u pacientov so stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Nie je skúsenosť s podskupinou pacientov aj s vysokou telesnou hmotnosťou (> 100 kg) a aj so stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 - 50 ml/min). V tejto podskupine po úvodnej 10 mg dennej dávke by sa mala zvážiť redukcia dennej dávky na 7,5 mg na základe farmakokinetického modelovania (pozri časť 4.4).

Fondaparín nesmie byť podávaný u pacientov so závažným poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časť 4.3).

Poškodenie funkcie pečene - úprava dávky nie je potrebná u pacientov s miernym alebo stredne ťažkým poškodením funkcie pečene. U pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene musí byť fondaparín používaný opatrne, pretože táto skupina pacientov nebola skúmaná (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia - fondaparín sa neodporúča používať u detí mladších ako 17 rokov kvôli obmedzeným údajom o bezpečnosti a účinnosti (pozri časti 5.1 a 5.2).

Spôsob podávania

Fondaparín je podávaný ležiacemu pacientovi hlbokou subkutánnou injekciou. Miesto podania sa má strieďať z ľavej a pravej anterolaterálnej a ľavej a pravej posterolaterálnej brušnej steny. Vzduchovú bublinu z injekčnej striekačky pred aplikáciou injekcie nevyláčajte, aby sa predišlo úniku lieku pri používaní naplnených injekčných striekačiek. Do kožnej riasy držanej medzi palcom a ukazovákom musí byť kolmo vpichnutá celá dĺžka ihly. Kožná riasa musí byť držaná počas celej aplikácie injekcie.

Ďalšie pokyny na použitie a zaobchádzanie s liekom a likvidáciu, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- klinicky významné aktívne krvácanie
- akútna bakteriálna endokarditída
- ťažké poškodenie funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Fondaparín je určený len na subkutánne podávanie. Injekciu neaplikujte intramuskulárne.

Skúsenosť s liečbou fondaparínom je obmedzená u pacientov, ktorí sú hemodynamicky nestabilní a nie je žiadna skúsenosť u pacientov vyžadujúcich trombolýzu, embolektómiu alebo zavedenie filtra do dutej žily.

Hemorágie

Fondaparín sa musí opatrne podávať pacientom, ktorí majú zvýšené riziko hemorágií, ako sú vrodené alebo získané krvácavé poruchy (napr. počet krvných doštičiek < 50 000/mm³), s aktívnou vredovou gastrointestinálnou chorobou a nedávnym intrakraniálnym krvácaním alebo po nedávnej operácii mozgu, miechy alebo očí a v špeciálnych skupinách pacientov uvedených nižšie.

Tak ako iné antikoagulanty, sa fondaparín musí podávať s opatrnosťou u pacientov, ktorí podstúpili nedávnu operáciu (< 3 dni) a mali zaistenú len jednu operačnú hemostázu.

S fondaparínom súčasne nesmú byť podávané látky, ktoré môžu zvýrazniť riziko hemorágií. Medzi tieto látky patria desirudín, fibrinolytiká, antagonisti receptora GP IIb/IIIa, heparín, heparinoidy alebo nízkomolekulové heparíny (LMWH). Počas liečby VTE, súčasná liečba antagonistami vitamínu K má byť podávaná v súlade s informáciou uvedenou v časti 4.5. Ďalšie inhibítory krvných doštičiek (kyselina acetylsalicylová, dipyridamol, sulfínpyrazón, tiklopidín alebo klopidoogrel) a NSAIDs musia byť používané opatrne. Ak je nevyhnutné súčasné podávanie, je potrebný starostlivý monitoring.

Spinálna/Epidurálna anestézia

U pacientov dostávajúcich fondaparín skôr na liečbu VTE ako na profylaxiu, by sa v prípade chirurgických zákrokov nemala použiť spinálna/epidurálna anestézia.

Starší pacienti

Staršia populácia má vyššie riziko krvácania. Pretože s vekom všeobecne klesajú obličkové funkcie, u starších pacientov môže byť pozorované znížené vylučovanie a zvýšená expozícia fondaparínu (pozri

časť 5.2). Výskyt krvácaných stavov u pacientov, ktorí dostávali odporúčené dávkovanie v liečbe HŽT alebo PE a vo veku < 65 rokov, 65 - 75 a > 75 rokov bol 3,0 %, 4,5 % a 6,5 %. Zodpovedajúci výskyt u pacientov, ktorí dostávali odporúčené dávkovanie enoxaparínu v liečbe HŽT bol 2,5 %, 3,6 % a 8,3 %, zatiaľ čo výskyt u pacientov dostávajúcich odporúčené dávkovanie UFH v liečbe PE bol 5,5 %, 6,6 % a 7,4 %. Fondaparín musí byť u starších pacientov používaný opatrne (pozri časť 4.2).

Nízka telesná hmotnosť

Klinická skúsenosť je obmedzená u pacientov s hmotnosťou < 50 kg. U tejto skupiny pacientov sa fondaparín musí podávať s opatrnosťou, v dennej dávke 5 mg (pozri časti 4.2 a 5.2).

Poškodenie funkcie obličiek

Riziko krvácania sa zvyšuje so zvyšujúcim sa poškodením funkcie obličiek. Fondaparín sa vylučuje prevažne obličkami. Výskyt krvácaných stavov u pacientov, ktorí dostávali odporúčené dávkovanie v liečbe HŽT alebo PE s normálnou funkciou obličiek, s miernym poškodením funkcie obličiek, stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek a so závažným poškodením funkcie obličiek bol 3,0 % (34/132), 4,4 %, (32/733), 6,6 % (21/318) a 14,5 % (8/55). Zodpovedajúci výskyt u pacientov, ktorí dostávali odporúčené dávkovanie enoxaparínu v liečbe HŽT bol 2,3 %, (13/559), 4,6 % (17/368), 9,7 % (14/145) a 11,1 % (2/18) a u pacientov, ktorí dostávali odporúčené dávkovanie nefrakcionovaného heparínu v liečbe PE bol výskyt 6,9 % (36/523), 3,1 % (11/352), 11,1 % (18/162) a 10,7 % (3/28).

Fondaparín je kontraindikovaný pri závažnom poškodení funkcie obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min) a má sa používať s opatrnosťou u pacientov so stredne závažným poškodením obličiek (klírens kreatinínu 30 - 50 ml/min). Dĺžka liečby nesmie prekročiť dobu vyhodnotenú v klinickej štúdii (priemer 7 dní) (pozri časti 4.2, 4.3 a 5.2).

Nie je skúsenosť s podskupinou pacientov aj s vysokou telesnou hmotnosťou (> 100 kg) a aj so stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 - 50 ml/min). Fondaparín musí byť podávaný s opatrnosťou u týchto pacientov. Po úvodnej 10 mg dennej dávke by sa mala zvážiť redukcia dennej dávky na 7,5 mg na základe farmakokinetického modelovania (pozri časť 4.2).

Ťažké poškodenie funkcie pečene

Použitie fondaparínu by sa malo opatrne zvážiť, kvôli zvýšenému riziku krvácania v dôsledku deficitu koagulačných faktorov u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene (pozri časť 4.2).

Pacienti s heparínom navodenou trombocytopéniou

Fondaparín sa má používať opatrne u pacientov s anamnézou HIT. Účinnosť a bezpečnosť fondaparínu nebola oficiálne študovaná u pacientov s HIT typu II. Fondaparín sa neviaže na doštičkový faktor 4 a zvyčajne nereaguje skrížene so sérom pacientov s heparínom indukovanou trombocytopéniou (HIT) typu II. U pacientov liečených fondaparínom sa však vyskytli zriedkavé, spontánne hlásené prípady HIT.

Alergia na latex

Ochranný kryt ihly naplnenej injekčnej striekačky obsahuje sušenú prírodnú latexovú gumu, ktorá môže vyvolať alergické reakcie u osôb citlivých na latex.

4.5 Liekové a iné interakcie

Riziko krvácania sa zvyšuje súčasným podávaním fondaparínu a látok, ktoré môžu zvýrazniť riziko hemorágií (pozri časť 4.4).

V klinických štúdiách uskutočnených s fondaparínom sa nepozorovala interakcia perorálnych antikoagulancií (warfarín) s farmakokinetikou fondaparínu; pri dávke 10 mg použitej v štúdiách interakcií, fondaparín neovplyvňoval sledovanú antikoagulačnú (INR) aktivitu warfarínu.

Inhibítory krvných doštičiek (kyselina acetylsalicylová), NSAIDs (piroxikam) a digoxín nemali interakcie s farmakokinetikou fondaparínu. Pri dávke 10 mg použitej v štúdiách interakcií fondaparín

neovplyvňoval ani čas krvácania pri liečbe kyselinou acetylsalicylovou alebo piroxikamom, ani farmakokinetiku digoxínu v rovnovážnom stave.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku fondaparínu. Štúdie na zvieratách kvôli limitovanej expozícii neposkytujú dostatok údajov o účinkoch počas gravidity, embryonálneho/fetálneho vývoja, pôrodu a postnatálneho vývoja. Fondaparín sa má predpisovať gravidným ženám iba v nevyhnutných prípadoch.

Laktácia

Fondaparín sa vylučuje do mlieka potkanov, nevie sa však či fondaparín sa vylučuje do ľudského mlieka. Dojčenie sa počas liečby fondaparínom neodporúča. Perorálna absorpcia dieťaťom je však nepravdepodobná.

Fertilita

Nie sú k dispozícii údaje o účinku fondaparínu na fertilitu u ľudí. Štúdie na zvieratách nepreukazujú žiaden účinok na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie závažné nežiaduce reakcie hlásené pri fondaparíne sú komplikácie z krvácania (na rôznych miestach vrátane zriedkavých prípadov intrakraniálneho/intracerebrálneho a retroperitoneálneho krvácania). Fondaparín sa musí opatrne podávať pacientom, ktorí majú zvýšené riziko hemorágií (pozri časť 4.4).

Bezpečnosť fondaparínu sa hodnotila:

- na 3 595 pacientoch, ktorí podstúpili závažnú ortopedickú operáciu dolných končatín s liečbou až do 9 dní (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml a Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- na 327 pacientoch, ktorí podstúpili operáciu bedrovej zlomeniny s trojtýždňovou liečbou, ktorá nasledovala po iniciálnej jednotýždňovej profylaxii (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml a Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- na 1 407 pacientoch, ktorí podstúpili brušnú operáciu s liečbou až do 9 dní (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml a Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- na 425 internistických pacientoch, ktorí majú veľké riziko tromboembolických komplikácií liečených do 14 dní (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml a Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- na 10 057 pacientoch, ktorí podstúpili liečbu NAP alebo NSTEMI AKS (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- na 6 036 pacientoch, ktorí podstúpili liečbu STEMI AKS (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- na 2 517 pacientoch liečených na venózy tromboembolizmus a liečených fondaparínom v priemere po dobu 7 dní (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml a Arixtra 10 mg/0,8 ml)

Tieto nežiaduce reakcie majú byť interpretované v rámci kontextu chirurgických a internistických indikácií. Profil nežiaducich udalostí hlásený v programe AKS sa zhoduje s nežiaducimi reakciami na liek zistenými pri profylaxii VTE.

Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú zadefinované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

MedDRA triedy orgánových systémov	časté (≥ 1/100, < 1/10)	menej časté (≥ 1/1 000, < 1/100)	zriedkavé (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
<i>Infekcie a nákazy</i>			pooperačné infekcie rany
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	anémia, pooperačné krvácanie, uterovaginálne krvácanie*, hemoptýza, hematúria, hematóm, krvácanie z ďasien, purpura, epistaxa, gastrointestinálne krvácanie, hemartróza*, očné krvácanie*, modriny*	trombocytopénia, trombocytémia, abnormálny počet krvných doštičiek, porucha koagulácie	retroperitoneálne krvácanie*, pečňové, intrakraniálne/ intracerebrálne krvácanie*
<i>Poruchy imunitného systému</i>			alergická reakcia (vrátane veľmi zriedkavých hlásení angioedému, anafylaktoidnej/ anafylaktickej reakcie)
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>			hypokaliémia, vzostup nebielkovinového dusíka (Npn) ^{1*}
<i>Poruchy nervového systému</i>		bolesť hlavy	úzkosť, zmätenosť, závrat, somnolencia, vertigo
<i>Poruchy ciev</i>			hypotenzia
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>		dyspnoe	kašeľ
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>		nauzea, vracanie	bolesť brucha, dyspepsia, gastritída, zápcha, hnačka
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>		abnormálne výsledky pečňových funkčných testov, zvýšené hladiny pečňových enzýmov	bilirubinémia
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>		vyrážka erytematózna, pruritus	
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>		edém, periférny edém, bolesť, horúčka, bolesť na hrudníku, presakovanie z rany	reakcia v mieste podania injekcie, bolesť nôh, únava, sčervenanie tváre, synkopa, návaly horúčavy, genitálny edém

⁽¹⁾ Npn reprezentuje nebielkovinový dusík ako urea, kyselina močová, aminokyseliny atď.

*Nežiaduce reakcie sa vyskytli pri vyšších dávkach 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml a 10 mg/0,8 ml.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť fondaparínu u pediatrických pacientov nebola stanovená. V otvorenej, jednoramennej, retrospektívnej, nerandomizovanej, jednocentrickej klinickej štúdii s 366 pediatrickými pacientmi s VTE liečenými fondaparínom bol profil bezpečnosti nasledovný:

Udalosti závažného krvácania podľa definície ISTH (n = 7; 1,9 %): u 1 pacienta (0,3 %) sa vyskytlo klinicky zjavné krvácanie, u 3 pacientov (0,8 %) sa vyskytlo závažné krvácanie a u 3 pacientov (0,8 %) sa vyskytlo závažné krvácanie, ktoré vyžadovalo chirurgický zásah. Udalosti závažného krvácania viedli k prerušeniu liečby fondaparínom u 4 pacientov a k ukončeniu liečby fondaparínom u 3 pacientov.

Okrem toho sa u 8 pacientov (2,2 %) vyskytlo zjavné krvácanie, v prípade ktorého bol podaný krvný produkt a ktoré nebolo možné priamo pripísať pacientovmu základnému ochoreniu, a u 4 pacientov (1,1 %) sa vyskytlo krvácanie, ktoré vyžadovalo lekárske alebo chirurgické zásah. Všetky tieto udalosti si vyžadovali buď prerušenie, alebo ukončenie liečby fondaparínom, s výnimkou 1 pacienta, v prípade ktorého nebol úkon podniknutý v súvislosti s fondaparínom hlásený. U ďalších 65 pacientov (17,8 %) sa hlásili iné udalosti zjavného krvácania alebo menštruačné krvácanie vedúce k lekárskej konzultácii a/alebo zásahu.

Zaznamenané boli aj nasledujúce nežiaduce udalosti osobitného záujmu (n = 189; 51,6 %): anémia (27 %), trombocytopénia (18 %), alergické reakcie (1 %) a hypokaliémia (14 %).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Dávky fondaparínu nad odporúčaný režim môžu viesť k zvýšenému riziku krvácania. Nie je známe antidotum fondaparínu.

Pri predávkovaní spojenom s krváčovými komplikáciami sa liečba musí prerušiť a pátrať po primárnej príčine. Musí sa zvážiť začatie vhodnej liečby ako je chirurgická hemostáza, náhrada krvi, transfúzia čerstvej plazmy, plazmaferéza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotiká.
ATC kód: B01AX05

Farmakodynamické účinky

Fondaparín je syntetický a selektívny inhibítor aktivovaného faktora X (Xa). Antitrombotická aktivita fondaparínu je výsledkom selektívnej inhibície faktora Xa sprostredkovanou antitrombínom III (antitrombín). Selektívnym naviazaním na antitrombín, fondaparín potencie (asi 300-krát) prirodzenú neutralizáciu faktora Xa sprostredkovanú antitrombínom. Neutralizácia faktora Xa preruší kaskádu zrážania krvi a inhibuje vznik trombinu a aj tvorbu trombu. Fondaparín neinaktivuje trombín (aktivovaný faktor II) a nemá žiadny vplyv na krvné doštičky.

Pri dávkach používaných pri liečbe fondaparín neovplyvňuje, v klinicky významnom rozsahu, výsledky bežného koagulačného vyšetrenia plazmy ako je aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT), aktivovaný čas zrážania (ACT) alebo protrombínový čas (PT)/medzinárodný normalizovaný pomer (INR), ani čas krvácania alebo fibrinolytickú aktivitu. Vyskytli sa však zriedkavé spontánne hlásené prípady predĺženia aPTT. Pri vyšších dávkach sa môžu vyskytnúť mierne zmeny v aPTT. Pri dávke 10 mg používanej v interakčných štúdiách, fondaparín neovplyvnil signifikantne antikoagulačnú aktivitu (INR) warfarínu.

Fondaparín zvyčajne nereaguje skrížene so sérom pacientov s heparínom navodenou trombocytopéniou (HIT). Zaznamenali sa však zriedkavé spontánne hlásenia HIT u pacientov liečených fondaparínom.

Klinické štúdie

Klinický program fondaparínu na liečbu venózneho tromboembolizmu bol navrhnutý tak, aby preukázal účinnosť fondaparínu v liečbe hlbokej žilovej trombózy (HŽT) a pľúcnej embólie (PE). V kontrolovaných klinických štúdiách fázy II. a III. bolo sledovaných vyše 4 874 pacientov.

Liečba hlbokoj žilovej trombózy

V randomizovanej, dvojito zaslepenej klinickej štúdii u pacientov s potvrdenou diagnózou akútnej symptomatickej HŽT sa porovnával fondaparín 5 mg (pre telesnú hmotnosť < 50 kg), 7,5 mg (pre hmotnosť ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) alebo 10 mg (pre hmotnosť > 100 kg) podávaný s.c. jedenkrát denne so sodnou soľou enoxaparínu 1 mg/kg s.c. podávanou dvakrát denne. Spolu bolo liečených 2 192 pacientov; v oboch skupinách boli pacienti liečení minimálne 5 dní a najviac 26 dní (priemerne 7 dní). Obidve sledované skupiny boli liečené antagonistami vitamínu K, ktorých podávanie obvyčajne začalo v priebehu 72 hodín po podaní prvej dávky skúšaných liekov a pokračovalo sa 90 ± 7 dní, v obvyklej úprave dávky, tak, aby sa dosiahlo INR 2 - 3. Primárne sledovaný ukazovateľ účinnosti sa skladal z potvrdených symptomatických rekurentných nefatálnych VTE a fatálnych VTE hlásených až do 97. dňa. Nepreukázalo sa, že by liečba fondaparínom bola menej účinná oproti enoxaparínu (hodnotenie VTE 3,9 % a 4,1 %).

Závažné krvácanie počas počiatočného liečebného obdobia sa pozorovalo u 1,1 % pacientov liečených fondaparínom v porovnaní s 1,2 % pacientov s enoxaparínom.

Liečba pľúcnej embólie

Randomizovaná, otvorená klinická štúdia bola uskutočnená u pacientov s akútnou symptomatickou PE. Diagnóza bola potvrdená objektívnymi testami (snímka pľúc, pľúcna angiografia alebo špirálová CT snímka). Pacienti, ktorí vyžadovali trombolýzu alebo embolektómiu alebo filter do dutej žily boli vylúčení. Randomizovaní pacienti mohli byť predliečení s UFH počas skríningovej fázy, ale pacienti liečení viac ako 24 hodín terapeutickou dávkou antikoagulancia alebo s nekontrolovanou hypertenziou boli vylúčení. Fondaparín 5 mg (pre telesnú hmotnosť < 50 kg), 7,5 mg (pre hmotnosť ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) alebo 10 mg (pre hmotnosť > 100 kg) podávaný s.c. jedenkrát denne sa porovnával s nefrakcionovaným heparínom podávaným i.v. ako bolus (5 000 IU) s následnou kontinuálnou i.v. infúziou prispôbenou tak, aby sa udržal 1,5- až 2,5-násobok kontrolnej hodnoty aPTT. Spolu bolo liečených 2 184 pacientov; v oboch skupinách boli pacienti liečení minimálne 5 dní a najviac 22 dní (priemerne 7 dní). Obidve sledované skupiny boli liečené antagonistami vitamínu K, ktorých podávanie obvyčajne začalo v priebehu 72 hodín po podaní prvej dávky skúšaných liekov a pokračovalo 90 ± 7 dní, v obvyklej úprave dávky, tak, aby sa dosiahlo INR 2 - 3. Primárne sledovaný ukazovateľ účinnosti sa skladal z potvrdených rekurentných symptomatických nefatálnych VTE a fatálnych VTE hlásených až do 97. dňa. Nepreukázalo sa, že by liečba fondaparínom bola menej účinná oproti nefrakcionovanému heparínu (hodnotenie VTE 3,8 % a 5,0 %).

Závažné krvácanie počas počiatočného liečebného obdobia sa pozorovalo u 1,3 % pacientov liečených fondaparínom v porovnaní s 1,1 % pacientov s nefrakcionovaným heparínom.

Liečba venózneho tromboembolizmu (VTE) u pediatrických pacientov

Bezpečnosť a účinnosť fondaparínu u pediatrických pacientov neboli v prospektívnych randomizovaných klinických štúdiách stanovené (pozri časť 4.2).

V otvorenej, jednoramennej, retrospektívnej, nerandomizovanej, jednocentrickej klinickej štúdii bolo 366 pediatrických pacientov konzekutívne liečených fondaparínom. Z týchto 366 pacientov bolo 313 pacientov s diagnózou VTE zahrnutých do skupiny na analýzu účinnosti, pričom sa u 221 pacientov užívalo fondaparínu počas > 14 dní a iných antikoagulancií počas < 33 % celkového trvania liečby fondaparínom. Najčastejším typom VTE bola trombóza súvisiaca s katétrom (N = 179; 48,9 %). U 86 pacientov sa vyskytli trombózy dolných končatín, 22 pacientov malo cerebrálne sinusové trombózy a 9 pacientov malo pľúcnu embóliu. Pacienti začínali na fondaparíne v dávke 0,1 mg/kg jedenkrát denne, pričom sa v prípade pacientov vážiach viac ako 20 kg dávky zaokrúhlili podľa najbližšej naplnenej injekčnej striekačky (2,5 mg, 5 mg alebo 7,5 mg). V prípade pacientov vážiach 10 - 20 kg sa dávkovanie zakladalo na telesnej hmotnosti bez zaokrúhľenia podľa

najbližšej naplnenej injekčnej striekačky. Úrovně fondaparínu sa monitorovali po druhej alebo tretej dávke až do dosiahnutia terapeutických úrovní. Úrovně fondaparínu sa potom spočiatku monitorovali týždenne a počas ambulantnej liečby každé 1 - 3 mesiace. Dávkovanie sa upravovalo tak, aby sa dosiahla maximálna koncentrácia fondaparínu v krvi v rámci terapeutického cieľa 0,5 - 1,0 mg/l. Maximálna dávka nemala prekročiť 7,5 mg/deň.

Pacienti dostali počiatočnú strednú dávku približne 0,1 mg/kg telesnej hmotnosti, čo sa prevádza na strednú dávku 1,37 mg v skupine s telesnou hmotnosťou < 20 kg, 2,5 mg v skupine s telesnou hmotnosťou 20 až < 40 kg, 5 mg v skupine s telesnou hmotnosťou 40 až < 60 kg a 7,5 mg v skupine s telesnou hmotnosťou ≥ 60 kg. Na základe stredných hodnôt trvalo dosiahnutie terapeutických úrovní vo všetkých vekových skupinách približne 3 dni (pozri časť 5.2). V štúdií predstavoval medián trvania liečby fondaparínom 85,0 dní (rozsah 1 až 3 768 dní).

Primárna účinnosť sa zakladala na meraní podielu pediatrických pacientov s úplným rozpustením zrazenín do 3 mesiacov (± 15 dní). Zhrnutia úplného rozpustenia zrazenín u pacientov s hlavnými VTE po 3. mesiaci sú uvedené podľa vekovej skupiny a hmotnostnej skupiny v tabuľke 1 a 2.

Tabuľka 1. Zhrnutie úplného rozpustenia zrazenín v súvislosti s hlavnými VTE do 3. mesiaca podľa vekovej skupiny

Parameter	< 2 roky (N = 30) n (%)	≥ 2 až < 6 rokov (N = 61) n (%)	≥ 6 až < 12 rokov (N = 72) n (%)	≥ 12 až < 18 rokov (N = 150) n (%)
Úplné rozpustenie aspoň jednej zrazeniny, n (%)	14 (46,7)	26 (42,6)	38 (52,8)	65 (43,3)
Úplné rozpustenie všetkých zrazenín, n (%)	14 (46,7)	25 (41,0)	37 (51,4)	64 (42,7)

Tabuľka 2. Zhrnutie úplného rozpustenia zrazenín v súvislosti s hlavnými VTE do 3. mesiaca podľa hmotnostnej skupiny

Parameter	< 20 kg (N = 91) n (%)	20 až < 40 kg (N = 78) n (%)	40 až < 60 kg (N = 70) n (%)	≥ 60 kg (N = 73) n (%)
Úplné rozpustenie aspoň jednej zrazeniny, n (%)	42 (46,2)	42 (53,8)	30 (42,9)	28 (38,4)
Úplné rozpustenie všetkých zrazenín, n (%)	41 (45,1)	42 (53,8)	29 (41,4)	27 (37,0)

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika fondaparínu je odvodená od plazmatických koncentrácií fondaparínu kvantifikovaných cez anti faktor Xa aktivitu. Iba fondaparín môže byť použitý na kalibráciu anti-Xa merania (medzinárodný štandard heparínu alebo LMWH nie je vhodný pre toto použitie). Ako výsledok je koncentrácia fondaparínu vyjadrená v miligramoch (mg).

Absorpcia

Po subkutánnom podaní sa fondaparín úplne a rýchlo absorbuje (absolútna biologická dostupnosť 100 %). U mladých, zdravých jedincov sa dosiahla maximálna plazmatická koncentrácia (priemerná C_{max} = 0,34 mg/l) 2 hodiny po podaní jednej subkutánnej injekcie fondaparínu s dávkou 2,5 mg. 25 minút po podaní dávky sa dosiahne polovičná plazmatická koncentrácia priemernej C_{max} .

U starších, zdravých jedincov je farmakokinetika fondaparínu lineárna v rozmedzí 2 až 8 mg podaného subkutánne. Dávkovaním jedenkrát denne sa dosiahne rovnovážny stav plazmatických hladín po 3 až 4 dňoch so zvýšením C_{max} a AUC 1,3-krát.

U pacientov podstupujúcich operačnú náhradu bedrového kĺbu, ktorí dostávajú fondaparín 2,5 mg jedenkrát denne, sa pre fondaparín predpokladá priemerný (CV%) rovnovážny stav farmakokinetických parametrov: C_{max} (mg/l) - 0,39 (31 %), T_{max} (h) - 2,8 (18 %) a C_{min} (mg/l) - 0,14

(56 %). U pacientov s bedrovou zlomeninou, spojenou s vyšším vekom, sú rovnovážne plazmatické koncentrácie fondaparínu: $C_{\max}$ (mg/l) - 0,50 (32 %), $C_{\min}$ (mg/l) - 0,19 (58 %).

V liečbe HŽT a PE, pacientom, ktorí dostávajú fondaparín 5 mg (telesná hmotnosť < 50 kg), 7,5 mg (telesná hmotnosť 50 – 100 kg vrátane) a 10 mg (telesná hmotnosť > 100 kg) jedenkrát denne, poskytujú pre všetky hmotnostné kategórie podobnú expozíciu dávky upravené podľa telesnej hmotnosti. Odhady priemerných (CV%) rovnovážnych farmakokinetických parametrov fondaparínu u pacientov s VTE, ktorí dostávajú predpísané dávkovanie fondaparínu jedenkrát denne sú: $C_{\max}$ (mg/l) - 1,41 (23 %), $T_{\max}$ (h) - 2,4 (8 %) a $C_{\min}$ (mg/l) - 0,52 (45 %). Pridružené 5. a 95. percentily sú 0,97 a 1,92 pre $C_{\max}$ (mg/l) a 0,24 a 0,95 pre $C_{\min}$ (mg/l).

Distribúcia

Distribučný objem fondaparínu je limitovaný (7 - 11 litrov). *In vitro* je fondaparín pevne a špecificky naviazaný na antitrombínovú bielkovinu s väzbou príslušnej plazmatickej koncentrácie (98,6 % až 97,0 % pri koncentráciách od 0,5 do 2 mg/l). Fondaparín sa signifikantne neviaže na iné plazmatické bielkoviny vrátane faktora 4 krvných doštičiek (PF4).

Vzhľadom na to, že sa fondaparín neviaže signifikantne na plazmatické bielkoviny, s výnimkou antitrombínu, neočakávajú sa žiadne interakcie s inými liekmi sprostredkované vytesnením z väzobných miest na bielkovinách.

Biotransformácia

Aj keď to nie je celkom zhodnotené, nie sú dôkazy o metabolizme fondaparínu a obzvlášť o tvorbe aktívnych metabolitov.

Fondaparín neinhibuje CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, alebo CYP3A4) *in vitro*. Vzhľadom na to sa nepredpokladá, že fondaparín bude interagovať s inými liekmi *in vivo* inhibíciou metabolizmu sprostredkovaného CYP.

Eliminácia

Polčas eliminácie ($t_{1/2}$) u zdravých mladých jedincov je okolo 17 hodín a u starších zdravých jedincov okolo 21 hodín. V nezmenenej forme sa obličkami vylučuje 64 - 77 % fondaparínu.

Špeciálne skupiny pacientov

Pediatrickí pacienti – farmakokinetické parametre jedenkrát denne podkožne podávaného fondaparínu merané ako aktivita anti-faktora Xa boli charakterizované v štúdií FDPX-IJS-7001, retrospektívnej štúdií u pediatrických pacientov. Približne 60 % pacientov nevyžadovalo žiadnu úpravu dávky, aby dosiahli terapeutickú koncentráciu fondaparínu v krvi (0,5 - 1,0 mg/l) počas trvania liečby. Takmer 20 % vyžadovalo jednu úpravu dávky, 11 % vyžadovalo dve úpravy dávky a približne 10 % vyžadovalo viac ako dve úpravy dávky počas trvania liečby na dosiahnutie terapeutických koncentrácií fondaparínu (pozri tabuľku 3).

Tabuľka 3. Aplikované úpravy dávky počas štúdie FDPX-IJS-7001

Úroveň Anti-Xa podľa fondaparínu (mg/l)	Úprava dávky
< 0,3	Zvýšenie dávky o 0,03 mg/kg
0,3 - 0,49	Zvýšenie dávky o 0,01 mg/kg
0,5 - 1	Bez zmeny
1,01 - 1,2	Zníženie dávky o 0,01 mg/kg
> 1,2	Zníženie dávky o 0,03 mg/kg

Farmakokinetika jedenkrát denne podkožne podávaného fondaparínu meraná ako aktivita anti-Xa bola charakterizovaná u 24 pediatrických pacientov s VTE. PK model pediatrickej populácie bol vytvorený na základe kombinácie PK údajov pediatrických pacientov s údajmi od dospelých. PK model v rámci populácie predpovedal, že hodnoty $C_{\max}$ a $C_{\min}$ dosiahnuté u pediatrických pacientov boli približne

rovnaké ako hodnoty C_{max} a C_{min} dosiahnuté u dospelých, čo naznačuje vhodnosť dávkovacieho režimu 0,1 mg/kg/deň. Okrem toho pozorované údaje u pediatrických pacientov spadajú do 95 % intervalu predpovede údajov u dospelých, čo poskytuje ďalší dôkaz, že dávka 0,1 mg/kg/deň je u pediatrických pacientov vhodná.

Starší pacienti - obličkové funkcie sa môžu s vekom znižovať, a preto môže byť u starších znížená eliminačná kapacita fondaparínu. U pacientov > 75 rokov podstupujúcich ortopedickú operáciu a užívajúcich fondaparín 2,5 mg raz denne, bol vypočítaný plazmatický klírens 1,2- až 1,4-krát nižší ako u pacientov < 65 rokov. Podobný vzor sa pozoroval pri liečbe u pacientov s HŽT a PE.

Poškodenie funkcie obličiek - v porovnaní s pacientmi podstupujúcimi ortopedickú operáciu a užívajúcimi fondaparín 2,5 mg raz denne, ktorí majú normálne obličkové funkcie (klírens kreatinínu > 80 ml/min) mali pacienti s miernym poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu 50 až 80 ml/min) plazmatický klírens 1,2- až 1,4-krát nižší. Pacienti so stredne závažným poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 až 50 ml/min) ho mali v priemere dvakrát nižší. U pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) je plazmatický klírens približne päťkrát nižší v porovnaní s normálnymi obličkovými funkciami. Asociované hodnoty terminálneho polčasu boli u pacientov so stredne závažným poškodením obličiek 29 h a u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek 72 h. Podobný vzor sa pozoroval pri liečbe pacientov s HŽT a PE.

Telesná hmotnosť - plazmatický klírens fondaparínu rastie s telesnou hmotnosťou (9 % vzostup na 10 kg).

Pohlavie - po úprave dávky podľa telesnej hmotnosti sa nepozorovali žiadne rozdiely medzi pohlaviami.

Rasa - farmakokinetické rozdiely spôsobené rasou neboli prospektívne študované. Štúdie vykonané na zdravých jedincoch v Ázii (Japonci) neodhalili odlišný farmakokinetický profil v porovnaní s beloškými zdravými jedincami. Podobne sa nepozorovali rozdiely v plazmatickom klírense medzi černoškými a beloškými pacientmi, ktorí podstúpili ortopedické operácie.

Poškodenie funkcie pečene - po jednorazovej, subkutánnej dávke fondaparínu podanej jedincom so stredne ťažkým poškodením funkcie pečene (Child-Pugh stupeň B) sa celková hodnota (t.j. viazaného a neviazaného fondaparínu) C_{max} znížila o 22 % a AUC o 39 % v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou pečene. U jedincov s poškodením funkcie pečene boli nižšie plazmatické koncentrácie fondaparínu pripisované zníženej väzbe na ATIII sekundárne spôsobenej nižšími plazmatickými koncentraciami ATIII, čo malo za následok zvýšený renálny klírens fondaparínu. V dôsledku toho sa predpokladá, že u pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene zostanú koncentrácie neviazaného fondaparínu nezmenené, a preto u nich na základe farmakokinetiky nie je potrebná úprava dávky.

Farmakokinetika fondaparínu nebola skúmaná u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Opakované dávky a štúdie reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko, ale neposkytli adekvátnu dokumentáciu miery bezpečnosti kvôli limitovanej expozícii na zvieratách.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Chlorid sodný
Voda na injekciu
Kyselina chlorovodíková
Hydroxid sodný

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote do 25 °C. Neuchovávajú sa v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Sklenený valec Typ I (1 ml), na ktorom je pripevnená 12,7 mm ihla kaliber 27 a ktorý je uzavretý piestovou zátkou z chlórbutylového elastoméru.

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml sa dodáva v baleniach, ktoré obsahujú 2, 7, 10 a 20 naplnených injekčných striekačiek. K dispozícii sú dva typy injekčných striekačiek:

- injekčná striekačka s purpurovým piestom a automatickým zabezpečovacím systémom
- injekčná striekačka s purpurovým piestom a manuálnym zabezpečovacím systémom.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Subkutánna injekcia sa podáva rovnakým spôsobom ako klasická injekčná striekačka.

Parenterálne roztoky musia byť pred podaním vizuálne skontrolované, či sa v nich nenachádzajú tuhé častice alebo či nezmenili farbu.

Návod na podanie pacientom sa uvádza v písomnej informácii pre používateľa.

Naplnené injekčné striekačky Arixtry sú vybavené ochranným systémom ihly, ktorý slúži na prevenciu poranenia sa ihlou po použití injekčnej striekačky.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

Tento liek je len na jedno použitie.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/02/206/012-014,019

EU/1/02/206/029

EU/1/02/206/030

EU/1/02/206/034

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. marec 2002

Datum posledného predĺženia registrácie: 20. apríla 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky

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

1. NÁZOV LIEKU

Arixtra 10 mg/0,8 ml injekčný roztok, naplnená injekčná striekačka.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 10 mg sodnej soli fondaparínu v 0,8 ml injekčného roztoku.

Pomocná látka so známym účinkom: Obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Roztok je číra a bezfarebná až slabožltá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba dospelých s akútnou hlbokou žilovou trombózou (HŽT) a liečba akútnej pľúcnej embólie (PE), okrem hemodynamicky nestabilných pacientov alebo pacientov, ktorí vyžadujú trombolýzu alebo pľúcnu embolektómiu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka fondaparínu je 7,5 mg (pacienti s telesnou hmotnosťou $\geq 50, \leq 100$ kg) podaná v subkutánnej injekcii jedenkrát denne. Pre pacientov s telesnou hmotnosťou < 50 kg je odporúčaná dávka 5 mg. Pre pacientov s telesnou hmotnosťou > 100 kg je odporúčaná dávka 10 mg.

Liečba by mala trvať najmenej 5 dní a dovtedy, pokiaľ sa nepreukáže dostatočná perorálna antikoagulácia (INR; medzinárodný normalizovaný pomer 2 až 3). Súbežná liečba perorálnymi antikoagulanciami by sa mala začať čo najskôr, obvyčajne v priebehu 72 hodín. Priemerná dĺžka podávania v klinických štúdiách bola 7 dní a klinická skúsenosť z liečby dlhšej ako 10 dní je obmedzená.

Špeciálne skupiny pacientov

Starší pacienti - nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. U pacientov ≥ 75 rokov by mal byť fondaparín používaný opatrne, nakoľko sa funkcia obličiek znižuje s vekom (pozri časť 4.4).

Poškodenie funkcie obličiek - fondaparín sa musí podávať s opatrnosťou u pacientov so stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Nie je skúsenosť s podskupinou pacientov aj s vysokou telesnou hmotnosťou (> 100 kg) a aj so stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 - 50 ml/min). V tejto podskupine po úvodnej 10 mg dennej dávke by sa mala zvážiť redukcia dennej dávky na 7,5 mg na základe farmakokinetického modelovania (pozri časť 4.4).

Fondaparín nesmie byť podávaný u pacientov so závažným poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časť 4.3).

Poškodenie funkcie pečene - úprava dávky nie je potrebná u pacientov s miernym alebo stredne ťažkým poškodením funkcie pečene. U pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene musí byť fondaparín používaný opatrne, pretože táto skupina pacientov nebola skúmaná (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia - fondaparín sa neodporúča používať u detí mladších ako 17 rokov kvôli obmedzeným údajom o bezpečnosti a účinnosti (pozri časti 5.1 a 5.2).

Spôsob podávania

Fondaparín je podávaný ležiacemu pacientovi hlbokou subkutánnou injekciou. Miesto podania sa má striedať z ľavej a pravej anterolaterálnej a ľavej a pravej posterolaterálnej brušnej steny. Vzduchovú bublinu z injekčnej striekačky pred aplikáciou injekcie nevyláčajte, aby sa predišlo úniku lieku pri používaní naplnených injekčných striekačiek. Do kožnej riasy držanej medzi palcom a ukazovákom musí byť kolmo vpichnutá celá dĺžka ihly. Kožná riasa musí byť držaná počas celej aplikácie injekcie.

Ďalšie pokyny na použitie a zaobchádzanie s liekom a likvidáciu, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- klinicky významné aktívne krvácanie
- akútna bakteriálna endokarditída
- ťažké poškodenie funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Fondaparín je určený len na subkutánne podávanie. Injekciu neaplikujte intramuskulárne.

Skúsenosť s liečbou fondaparínom je obmedzená u pacientov, ktorí sú hemodynamicky nestabilní a nie je žiadna skúsenosť u pacientov vyžadujúcich trombolýzu, embolektómiu alebo zavedenie filtra do dutej žily.

Hemorágie

Fondaparín sa musí opatrne podávať pacientom, ktorí majú zvýšené riziko hemorágií, ako sú vrodené alebo získané krvácavé poruchy (napr. počet krvných doštičiek < 50 000/mm³), s aktívnou vredovou gastrointestinálnou chorobou a nedávnym intrakraniálnym krvácaním alebo po nedávnej operácii mozgu, miechy alebo očí a v špeciálnych skupinách pacientov uvedených nižšie.

Tak ako iné antikoagulanty, sa fondaparín musí podávať s opatrnosťou u pacientov, ktorí podstúpili nedávnu operáciu (< 3 dni) a mali zaistenú len jednu operačnú hemostázu.

S fondaparínom súčasne nesmú byť podávané látky, ktoré môžu zvýrazniť riziko hemorágií. Medzi tieto látky patria desirudín, fibrinolytiká, antagonisti receptora GP IIb/IIIa, heparín, heparinoidy alebo nízkomolekulové heparíny (LMWH). Počas liečby VTE, súčasná liečba antagonistami vitamínu K má byť podávaná v súlade s informáciou uvedenou v časti 4.5. Ďalšie inhibítory krvných doštičiek (kyselina acetylsalicylová, dipyridamol, sulfínpyrazón, tiklopidín alebo klopidoogrel) a NSAIDs musia byť používané opatrne. Ak je nevyhnutné súčasné podávanie, je potrebný starostlivý monitoring.

Spinálna/Epidurálna anestézia

U pacientov dostávajúcich fondaparín skôr na liečbu VTE ako na profylaxiu, by sa v prípade chirurgických zákrokov nemala použiť spinálna/epidurálna anestézia.

Starší pacienti

Staršia populácia má vyššie riziko krvácania. Pretože s vekom všeobecne klesajú obličkové funkcie, u starších pacientov môže byť pozorované znížené vylučovanie a zvýšená expozícia fondaparínu (pozri

časť 5.2). Výskyt krvácaných stavov u pacientov, ktorí dostávali odporúčené dávkovanie v liečbe HŽT alebo PE a vo veku < 65 rokov, 65 - 75 a > 75 rokov bol 3,0 %, 4,5 % a 6,5 %. Zodpovedajúci výskyt u pacientov, ktorí dostávali odporúčené dávkovanie enoxaparínu v liečbe HŽT bol 2,5 %, 3,6 % a 8,3 %, zatiaľ čo výskyt u pacientov dostávajúcich odporúčené dávkovanie UFH v liečbe PE bol 5,5 %, 6,6 % a 7,4 %. Fondaparín musí byť u starších pacientov používaný opatrne (pozri časť 4.2).

Nízka telesná hmotnosť

Klinická skúsenosť je obmedzená u pacientov s hmotnosťou < 50 kg. U tejto skupiny pacientov sa fondaparín musí podávať s opatrnosťou, v dennej dávke 5 mg (pozri časti 4.2 a 5.2).

Poškodenie funkcie obličiek

Riziko krvácania sa zvyšuje so zvyšujúcim sa poškodením funkcie obličiek. Fondaparín sa vylučuje prevažne obličkami. Výskyt krvácaných stavov u pacientov, ktorí dostávali odporúčené dávkovanie v liečbe HŽT alebo PE s normálnou funkciou obličiek, s miernym poškodením funkcie obličiek, stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek a so závažným poškodením funkcie obličiek bol 3,0 % (34/1132), 4,4 %, (32/733), 6,6 % (21/318) a 14,5 % (8/55). Zodpovedajúci výskyt u pacientov, ktorí dostávali odporúčené dávkovanie enoxaparínu v liečbe HŽT bol 2,3 %, (13/559), 4,6 % (17/368), 9,7 % (14/145) a 11,1 % (2/18) a u pacientov, ktorí dostávali odporúčené dávkovanie nefrakcionovaného heparínu v liečbe PE bol výskyt 6,9 % (36/523), 3,1 % (11/352), 11,1 % (18/162) a 10,7 % (3/28).

Fondaparín je kontraindikovaný pri závažnom poškodení funkcie obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min) a má sa používať s opatrnosťou u pacientov so stredne závažným poškodením obličiek (klírens kreatinínu 30 - 50 ml/min). Dĺžka liečby nesmie prekročiť dobu vyhodnotenú v klinickej štúdii (priemer 7 dní) (pozri časti 4.2, 4.3 a 5.2).

Nie je skúsenosť s podskupinou pacientov aj s vysokou telesnou hmotnosťou (> 100 kg) a aj so stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 - 50 ml/min). Fondaparín musí byť podávaný s opatrnosťou u týchto pacientov. Po úvodnej 10 mg dennej dávke by sa mala zvážiť redukcia dennej dávky na 7,5 mg na základe farmakokinetického modelovania (pozri časť 4.2).

Ťažké poškodenie funkcie pečene

Použitie fondaparínu by sa malo opatrne zvážiť, kvôli zvýšenému riziku krvácania v dôsledku deficitu koagulačných faktorov u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene (pozri časť 4.2).

Pacienti s heparínom navodenou trombocytopéniou

Fondaparín sa má používať opatrne u pacientov s anamnézou HIT. Účinnosť a bezpečnosť fondaparínu nebola oficiálne študovaná u pacientov s HIT typu II. Fondaparín sa neviaže na doštičkový faktor 4 a zvyčajne nereaguje skrížene so sérom pacientov s heparínom indukovanou trombocytopéniou (HIT) typu II. U pacientov liečených fondaparínom sa však vyskytli zriedkavé, spontánne hlásené prípady HIT.

Alergia na latex

Ochranný kryt ihly naplnenej injekčnej striekačky obsahuje sušenú prírodnú latexovú gumu, ktorá môže vyvolať alergické reakcie u osôb citlivých na latex.

4.5 Liekové a iné interakcie

Riziko krvácania sa zvyšuje súčasným podávaním fondaparínu a látok, ktoré môžu zvýrazniť riziko hemorágií (pozri časť 4.4).

V klinických štúdiách uskutočnených s fondaparínom sa nepozorovala interakcia perorálnych antikoagulancií (warfarín) s farmakokinetikou fondaparínu; pri dávke 10 mg použitej v štúdiách interakcií, fondaparín neovplyvňoval sledovanú antikoagulačnú (INR) aktivitu warfarínu.

Inhibítory krvných doštičiek (kyselina acetylsalicylová), NSAIDs (piroxikam) a digoxín nemali interakcie s farmakokinetikou fondaparínu. Pri dávke 10 mg použitej v štúdiách interakcií fondaparín

neovplyvňoval ani čas krvácania pri liečbe kyselinou acetylsalicylovou alebo piroxikamom, ani farmakokinetiku digoxínu v rovnovážnom stave.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku fondaparínu. Štúdie na zvieratách kvôli limitovanej expozícii neposkytujú dostatok údajov o účinkoch počas gravidity, embryonálneho/fetálneho vývoja, pôrodu a postnatálneho vývoja. Fondaparín sa má predpisovať gravidným ženám iba v nevyhnutných prípadoch.

Laktácia

Fondaparín sa vylučuje do mlieka potkanov, nevie sa však či fondaparín sa vylučuje do ľudského mlieka. Dojčenie sa počas liečby fondaparínom neodporúča. Perorálna absorpcia dieťaťom je však nepravdepodobná.

Fertilita

Nie sú k dispozícii údaje o účinku fondaparínu na fertilitu u ľudí. Štúdie na zvieratách nepreukazujú žiaden účinok na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie závažné nežiaduce reakcie hlásené pri fondaparíne sú komplikácie z krvácania (na rôznych miestach vrátane zriedkavých prípadov intrakraniálneho/intracerebrálneho a retroperitoneálneho krvácania). Fondaparín sa musí opatrne podávať pacientom, ktorí majú zvýšené riziko hemorágií (pozri časť 4.4).

Bezpečnosť fondaparínu sa hodnotila:

- na 3 595 pacientoch, ktorí podstúpili závažnú ortopedickú operáciu dolných končatín s liečbou až do 9 dní (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml a Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- na 327 pacientoch, ktorí podstúpili operáciu bedrovej zlomeniny s trojtýždňovou liečbou, ktorá nasledovala po iniciálnej jednotýždňovej profylaxii (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml a Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- na 1 407 pacientoch, ktorí podstúpili brušnú operáciu s liečbou až do 9 dní (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml a Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- na 425 internistických pacientoch, ktorí majú veľké riziko tromboembolických komplikácií liečených do 14 dní (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml a Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- na 10 057 pacientoch, ktorí podstúpili liečbu NAP alebo NSTEMI AKS (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- na 6 036 pacientoch, ktorí podstúpili liečbu STEMI AKS (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- na 2 517 pacientoch liečených na venózne tromboembolizmus a liečených fondaparínom v priemere po dobu 7 dní (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml a Arixtra 10 mg/0,8 ml)

Tieto nežiaduce reakcie majú byť interpretované v rámci kontextu chirurgických a internistických indikácií. Profil nežiaducich udalostí hlásený v programe AKS sa zhoduje s nežiaducimi reakciami na liek zistenými pri profylaxii VTE.

Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú zadefinované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

MedDRA triedy orgánových systémov	časté (≥ 1/100, < 1/10)	menej časté (≥ 1/1 000, < 1/100)	zriedkavé (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
<i>Infekcie a nákazy</i>			pooperačné infekcie rany
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	anémia, pooperačné krvácanie, uterovaginálne krvácanie*, hemoptýza, hematúria, hematóm, krvácanie z ďasien, purpura, epistaxa, gastrointestinálne krvácanie, hemartróza*, očné krvácanie*, modriny*	trombocytopénia, trombocytémia, abnormálny počet krvných doštičiek, porucha koagulácie	retroperitoneálne krvácanie*, pečňové, intrakraniálne/ intracerebrálne krvácanie*
<i>Poruchy imunitného systému</i>			alergická reakcia (vrátane veľmi zriedkavých hlásení angioedému, anafylaktoidnej/ anafylaktickej reakcie)
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>			hypokaliémia, vzostup nebielkovinového dusíka (Npn) ^{1*}
<i>Poruchy nervového systému</i>		bolesť hlavy	úzkosť, zmätenosť, závrat, somnolencia, vertigo
<i>Poruchy ciev</i>			hypotenzia
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>		dyspnoe	kašeľ
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>		nauzea, vracanie	bolesť brucha, dyspepsia, gastritída, zápcha, hnačka
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>		abnormálne výsledky pečňových funkčných testov, zvýšené hladiny pečňových enzýmov	bilirubinémia
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>		vyrážka erytematózna, pruritus	
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>		edém, periférny edém, bolesť, horúčka, bolesť na hrudníku, presakovanie z rany	reakcia v mieste podania injekcie, bolesť nôh, únava, sčervenanie tváre, synkopa, návaly horúčavy, genitálny edém

⁽¹⁾ Npn reprezentuje nebielkovinový dusík ako urea, kyselina močová, aminokyseliny atď.

* Nežiaduce reakcie sa vyskytli pri vyšších dávkach 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml a 10 mg/0,8 ml

Pediatrická populácia

Bezpečnosť fondaparínu u pediatrických pacientov nebola stanovená. V otvorenej, jednoramennej, retrospektívnej, nerandomizovanej, jednocentrickej klinickej štúdii s 366 pediatrickými pacientmi s VTE liečenými fondaparínom bol profil bezpečnosti nasledovný:

Udalosti závažného krvácania podľa definície ISTH (n = 7; 1,9 %): u 1 pacienta (0,3 %) sa vyskytlo klinicky zjavné krvácanie, u 3 pacientov (0,8 %) sa vyskytlo závažné krvácanie a u 3 pacientov (0,8 %) sa vyskytlo závažné krvácanie, ktoré vyžadovalo chirurgický zásah. Udalosti závažného krvácania viedli k prerušeniu liečby fondaparínom u 4 pacientov a k ukončeniu liečby fondaparínom u 3 pacientov.

Okrem toho sa u 8 pacientov (2,2 %) vyskytlo zjavné krvácanie, v prípade ktorého bol podaný krvný produkt a ktoré nebolo možné priamo pripísať pacientovmu základnému ochoreniu, a u 4 pacientov (1,1 %) sa vyskytlo krvácanie, ktoré vyžadovalo lekárske alebo chirurgický zásah. Všetky tieto udalosti si vyžadovali buď prerušenie, alebo ukončenie liečby fondaparínom, s výnimkou 1 pacienta, v prípade ktorého nebol úkon podniknutý v súvislosti s fondaparínom hlásený. U ďalších 65 pacientov (17,8 %) sa hlásili iné udalosti zjavného krvácania alebo menštruačné krvácanie vedúce k lekárskej konzultácii a/alebo zásahu.

Zaznamenané boli aj nasledujúce nežiaduce udalosti osobitného záujmu (n = 189; 51,6 %): anémia (27 %), trombocytopénia (18 %), alergické reakcie (1 %) a hypokaliémia (14 %).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Dávky fondaparínu nad odporúčaný režim môžu viesť k zvýšenému riziku krvácania. Nie je známe antidotum fondaparínu.

Pri predávkovaní spojenom s krváčovými komplikáciami sa liečba musí prerušiť a pátrať po primárnej príčine. Musí sa zvážiť začatie vhodnej liečby ako je chirurgická hemostáza, náhrada krvi, transfúzia čerstvej plazmy, plazmaferéza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotiká.
ATC kód: B01AX05

Farmakodynamické účinky

Fondaparín je syntetický a selektívny inhibítor aktivovaného faktora X (Xa). Antitrombotická aktivita fondaparínu je výsledkom selektívnej inhibície faktora Xa sprostredkovej antitrombínom III (antitrombín). Selektívnym naviazaním na antitrombín, fondaparín potenciuje (asi 300-krát) prirodzenú neutralizáciu faktora Xa sprostredkovanú antitrombínom. Neutralizácia faktora Xa preruší kaskádu zrážania krvi a inhibuje vznik trombinu a aj tvorbu trombu. Fondaparín neinaktivuje trombín (aktivovaný faktor II) a nemá žiadny vplyv na krvné doštičky.

Pri dávkach používaných pri liečbe fondaparín neovplyvňuje, v klinicky významnom rozsahu, výsledky bežného koagulačného vyšetrenia plazmy ako je aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT), aktivovaný čas zrážania (ACT) alebo protrombínový čas (PT)/medzinárodný normalizovaný pomer (INR), ani čas krvácania alebo fibrinolytickú aktivitu. Vyskytli sa však zriedkavé spontánne hlásené prípady predĺženia aPTT. Pri vyšších dávkach sa môžu vyskytnúť mierne zmeny v aPTT. Pri dávke 10 mg používanej v interakčných štúdiách, fondaparín neovplyvnil signifikantne antikoagulačnú aktivitu (INR) warfarínu.

Fondaparín zvyčajne nereaguje skrížene so sérom pacientov s heparínom navodenou trombocytopéniou (HIT). Zaznamenali sa však zriedkavé spontánne hlásenia HIT u pacientov liečených fondaparínom.

Klinické štúdie

Klinický program fondaparínu na liečbu venózneho tromboembolizmu bol navrhnutý tak, aby preukázal účinnosť fondaparínu v liečbe hlbokej žilovej trombózy (HŽT) a pľúcnej embólie (PE). V kontrolovaných klinických štúdiách fázy II. a III. bolo sledovaných vyše 4 874 pacientov.

Liečba hlbokoj žilovej trombózy

V randomizovanej, dvojito zaslepenej klinickej štúdii u pacientov s potvrdenou diagnózou akútnej symptomatickej HŽT sa porovnával fondaparín 5 mg (pre telesnú hmotnosť < 50 kg), 7,5 mg (pre hmotnosť ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) alebo 10 mg (pre hmotnosť > 100 kg) podávaný s.c. jedenkrát denne so sodnou soľou enoxaparínu 1 mg/kg s.c. podávanou dvakrát denne. Spolu bolo liečených 2 192 pacientov; v oboch skupinách boli pacienti liečení minimálne 5 dní a najviac 26 dní (priemerne 7 dní). Obidve sledované skupiny boli liečené antagonistami vitamínu K, ktorých podávanie obvyčajne začalo v priebehu 72 hodín po podaní prvej dávky skúšaných liekov a pokračovalo sa 90 ± 7 dní, v obvyklej úprave dávky, tak, aby sa dosiahlo INR 2 - 3. Primárne sledovaný ukazovateľ účinnosti sa skladal z potvrdených symptomatických rekurentných nefatálnych VTE a fatálnych VTE hlásených až do 97. dňa. Nepreukázalo sa, že by liečba fondaparínom bola menej účinná oproti enoxaparínu (hodnotenie VTE 3,9 % a 4,1 %).

Závažné krvácanie počas počiatočného liečebného obdobia sa pozorovalo u 1,1 % pacientov liečených fondaparínom v porovnaní s 1,2 % pacientov s enoxaparínom.

Liečba pľúcnej embólie

Randomizovaná, otvorená klinická štúdia bola uskutočnená u pacientov s akútnou symptomatickou PE. Diagnóza bola potvrdená objektívnymi testami (snímka pľúc, pľúcna angiografia alebo špirálová CT snímka). Pacienti, ktorí vyžadovali trombolýzu alebo embolektómiu alebo filter do dutej žily boli vylúčení. Randomizovaní pacienti mohli byť predliečení s UFH počas skríningovej fázy, ale pacienti liečení viac ako 24 hodín terapeutickou dávkou antikoagulancia alebo s nekontrolovanou hypertenziou boli vylúčení. Fondaparín 5 mg (pre telesnú hmotnosť < 50 kg), 7,5 mg (pre hmotnosť ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) alebo 10 mg (pre hmotnosť > 100 kg) podávaný s.c. jedenkrát denne sa porovnával s nefrakcionovaným heparínom podávaným i.v. ako bolus (5 000 IU) s následnou kontinuálnou i.v. infúziou prispôbenou tak, aby sa udržal 1,5- až 2,5-násobok kontrolnej hodnoty aPTT. Spolu bolo liečených 2 184 pacientov; v oboch skupinách boli pacienti liečení minimálne 5 dní a najviac 22 dní (priemerne 7 dní). Obidve sledované skupiny boli liečené antagonistami vitamínu K, ktorých podávanie obvyčajne začalo v priebehu 72 hodín po podaní prvej dávky skúšaných liekov a pokračovalo 90 ± 7 dní, v obvyklej úprave dávky, tak, aby sa dosiahlo INR 2 - 3. Primárne sledovaný ukazovateľ účinnosti sa skladal z potvrdených rekurentných symptomatických nefatálnych VTE a fatálnych VTE hlásených až do 97. dňa. Nepreukázalo sa, že by liečba fondaparínom bola menej účinná oproti nefrakcionovanému heparínu (hodnotenie VTE 3,8 % a 5,0 %).

Závažné krvácanie počas počiatočného liečebného obdobia sa pozorovalo u 1,3 % pacientov liečených fondaparínom v porovnaní s 1,1 % pacientov s nefrakcionovaným heparínom.

Liečba venózneho tromboembolizmu (VTE) u pediatrických pacientov

Bezpečnosť a účinnosť fondaparínu u pediatrických pacientov neboli v prospektívnych randomizovaných klinických štúdiách stanovené (pozri časť 4.2).

V otvorenej, jednoramennej, retrospektívnej, nerandomizovanej, jednocentrickej klinickej štúdii bolo 366 pediatrických pacientov konzekutívne liečených fondaparínom. Z týchto 366 pacientov bolo 313 pacientov s diagnózou VTE zahrnutých do skupiny na analýzu účinnosti, pričom sa u 221 pacientov užívalo fondaparínu počas > 14 dní a iných antikoagulancií počas < 33 % celkového trvania liečby fondaparínom. Najčastejším typom VTE bola trombóza súvisiaca s katétrom (N = 179; 48,9 %). U 86 pacientov sa vyskytli trombózy dolných končatín, 22 pacientov malo cerebrálne sinusové trombózy a 9 pacientov malo pľúcnu embóliu. Pacienti začínali na fondaparíne v dávke 0,1 mg/kg jedenkrát denne, pričom sa v prípade pacientov vážiach viac ako 20 kg dávky zaokrúhlili podľa najbližšej naplnenej injekčnej striekačky (2,5 mg, 5 mg alebo 7,5 mg). V prípade pacientov vážiach 10 - 20 kg sa dávkovanie zakladalo na telesnej hmotnosti bez zaokrúhľenia podľa

najbližšej naplnenej injekčnej striekačky. Úrovně fondaparínu sa monitorovali po druhej alebo tretej dávke až do dosiahnutia terapeutických úrovní. Úrovně fondaparínu sa potom spočiatku monitorovali týždenne a počas ambulantnej liečby každé 1 - 3 mesiace. Dávkovanie sa upravovalo tak, aby sa dosiahla maximálna koncentrácia fondaparínu v krvi v rámci terapeutického cieľa 0,5 - 1,0 mg/l. Maximálna dávka nemala prekročiť 7,5 mg/deň.

Pacienti dostali počiatočnú strednú dávku približne 0,1 mg/kg telesnej hmotnosti, čo sa prevádza na strednú dávku 1,37 mg v skupine s telesnou hmotnosťou < 20 kg, 2,5 mg v skupine s telesnou hmotnosťou 20 až < 40 kg, 5 mg v skupine s telesnou hmotnosťou 40 až < 60 kg a 7,5 mg v skupine s telesnou hmotnosťou ≥ 60 kg. Na základe stredných hodnôt trvalo dosiahnutie terapeutických úrovní vo všetkých vekových skupinách približne 3 dni (pozri časť 5.2). V štúdií predstavoval medián trvania liečby fondaparínom 85,0 dní (rozsah 1 až 3 768 dní).

Primárna účinnosť sa zakladala na meraní podielu pediatrických pacientov s úplným rozpustením zrazenín do 3 mesiacov (± 15 dní). Zhrnutia úplného rozpustenia zrazenín u pacientov s hlavnými VTE po 3. mesiaci sú uvedené podľa vekovej skupiny a hmotnostnej skupiny v tabuľke 1 a 2.

Tabuľka 1. Zhrnutie úplného rozpustenia zrazenín v súvislosti s hlavnými VTE do 3. mesiaca podľa vekovej skupiny

Parameter	< 2 roky (N = 30) n (%)	≥ 2 až < 6 rokov (N = 61) n (%)	≥ 6 až < 12 rokov (N = 72) n (%)	≥ 12 až < 18 rokov (N = 150) n (%)
Úplné rozpustenie aspoň jednej zrazeniny, n (%)	14 (46,7)	26 (42,6)	38 (52,8)	65 (43,3)
Úplné rozpustenie všetkých zrazenín, n (%)	14 (46,7)	25 (41,0)	37 (51,4)	64 (42,7)

Tabuľka 2. Zhrnutie úplného rozpustenia zrazenín v súvislosti s hlavnými VTE do 3. mesiaca podľa hmotnostnej skupiny

Parameter	< 20 kg (N = 91) n (%)	20 až < 40 kg (N = 78) n (%)	40 až < 60 kg (N = 70) n (%)	≥ 60 kg (N = 73) n (%)
Úplné rozpustenie aspoň jednej zrazeniny, n (%)	42 (46,2)	42 (53,8)	30 (42,9)	28 (38,4)
Úplné rozpustenie všetkých zrazenín, n (%)	41 (45,1)	42 (53,8)	29 (41,4)	27 (37,0)

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika fondaparínu je odvodená od plazmatických koncentrácií fondaparínu kvantifikovaných cez anti faktor Xa aktivitu. Iba fondaparín môže byť použitý na kalibráciu anti-Xa merania (medzinárodný štandard heparínu alebo LMWH nie je vhodný pre toto použitie). Ako výsledok je koncentrácia fondaparínu vyjadrená v miligramoch (mg).

Absorpcia

Po subkutánnom podaní sa fondaparín úplne a rýchlo absorbuje (absolútna biologická dostupnosť 100 %). U mladých, zdravých jedincov sa dosiahla maximálna plazmatická koncentrácia (priemerná $C_{\max}$ = 0,34 mg/l) 2 hodiny po podaní jednej subkutánnej injekcie fondaparínu s dávkou 2,5 mg. 25 minút po podaní dávky sa dosiahne polovičná plazmatická koncentrácia priemernej $C_{\max}$.

U starších, zdravých jedincov je farmakokinetika fondaparínu lineárna v rozmedzí 2 až 8 mg podaného subkutánne. Dávkovaním jedenkrát denne sa dosiahne rovnovážny stav plazmatických hladín po 3 až 4 dňoch so zvýšením $C_{\max}$ a AUC 1,3-krát.

U pacientov podstupujúcich operačnú náhradu bedrového kĺbu, ktorí dostávajú fondaparín 2,5 mg jedenkrát denne, sa pre fondaparín predpokladá priemerný (CV%) rovnovážny stav farmakokinetických parametrov: $C_{\max}$ (mg/l) - 0,39 (31 %), $T_{\max}$ (h) - 2,8 (18 %) a $C_{\min}$ (mg/l) - 0,14

(56 %). U pacientov s bedrovou zlomeninou, spojenou s vyšším vekom, sú rovnovážne plazmatické koncentrácie fondaparínu: C_{max} (mg/l) - 0,50 (32 %), C_{min} (mg/l) - 0,19 (58 %).

V liečbe HŽT a PE, pacientom, ktorí dostávajú fondaparín 5 mg (telesná hmotnosť < 50 kg), 7,5 mg (telesná hmotnosť 50 – 100 kg vrátane) a 10 mg (telesná hmotnosť > 100 kg) jedenkrát denne, poskytujú pre všetky hmotnostné kategórie podobnú expozíciu dávky upravené podľa telesnej hmotnosti. Odhady priemerných (CV%) rovnovážnych farmakokinetických parametrov fondaparínu u pacientov s VTE, ktorí dostávajú predpísané dávkovanie fondaparínu jedenkrát denne sú: C_{max} (mg/l) - 1,41 (23 %), T_{max} (h) - 2,4 (8 %) a C_{min} (mg/l) - 0,52 (45 %). Pridružené 5. a 95. percentily sú 0,97 a 1,92 pre C_{max} (mg/l) a 0,24 a 0,95 pre C_{min} (mg/l).

Distribúcia

Distribučný objem fondaparínu je limitovaný (7 - 11 litrov). *In vitro* je fondaparín pevne a špecificky naviazaný na antitrombínovú bielkovinu s väzbou príslušnej plazmatickej koncentrácie (98,6 % až 97,0 % pri koncentráciách od 0,5 do 2 mg/l). Fondaparín sa signifikantne neviaže na iné plazmatické bielkoviny vrátane faktora 4 krvných doštičiek (PF4).

Vzhľadom na to, že sa fondaparín neviaže signifikantne na plazmatické bielkoviny, s výnimkou antitrombínu, neočakávajú sa žiadne interakcie s inými liekmi sprostredkované vytesnením z väzobných miest na bielkovinách.

Biotransformácia

Aj keď to nie je celkom zhodnotené, nie sú dôkazy o metabolizme fondaparínu a obzvlášť o tvorbe aktívnych metabolitov.

Fondaparín neinhibuje CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, alebo CYP3A4) *in vitro*. Vzhľadom na to sa nepredpokladá, že fondaparín bude interagovať s inými liekmi *in vivo* inhibíciou metabolizmu sprostredkovaného CYP.

Eliminácia

Polčas eliminácie ($t_{1/2}$) u zdravých mladých jedincov je okolo 17 hodín a u starších zdravých jedincov okolo 21 hodín. V nezmenenej forme sa obličkami vylučuje 64 - 77 % fondaparínu.

Špeciálne skupiny pacientov

Pediatrickí pacienti – farmakokinetické parametre jedenkrát denne podkožne podávaného fondaparínu merané ako aktivita anti-faktora Xa boli charakterizované v štúdií FDPX-IJS-7001, retrospektívnej štúdií u pediatrických pacientov. Približne 60 % pacientov nevyžadovalo žiadnu úpravu dávky, aby dosiahli terapeutickú koncentráciu fondaparínu v krvi (0,5 - 1,0 mg/l) počas trvania liečby. Takmer 20 % vyžadovalo jednu úpravu dávky, 11 % vyžadovalo dve úpravy dávky a približne 10 % vyžadovalo viac ako dve úpravy dávky počas trvania liečby na dosiahnutie terapeutických koncentrácií fondaparínu (pozri tabuľku 3).

Tabuľka 3. Aplikované úpravy dávky počas štúdie FDPX-IJS-7001

Úroveň Anti-Xa podľa fondaparínu (mg/l)	Úprava dávky
< 0,3	Zvýšenie dávky o 0,03 mg/kg
0,3 - 0,49	Zvýšenie dávky o 0,01 mg/kg
0,5 - 1	Bez zmeny
1,01 - 1,2	Zníženie dávky o 0,01 mg/kg
> 1,2	Zníženie dávky o 0,03 mg/kg

Farmakokinetika jedenkrát denne podkožne podávaného fondaparínu meraná ako aktivita anti-Xa bola charakterizovaná u 24 pediatrických pacientov s VTE. PK) model pediatrickej populácie bol vytvorený na základe kombinácie PK údajov pediatrických pacientov s údajmi od dospelých. PK model v rámci populácie predpovedal, že hodnoty C_{maxss} a C_{minss} dosiahnuté u pediatrických pacientov

boli približne rovnaké ako hodnoty C_{maxss} a C_{minss} dosiahnuté u dospelých, čo naznačuje vhodnosť dávkovacieho režimu 0,1 mg/kg/deň. Okrem toho pozorované údaje u pediatrických pacientov spadajú do 95 % intervalu predpovede údajov u dospelých, čo poskytuje ďalší dôkaz, že dávka 0,1 mg/kg/deň je u pediatrických pacientov vhodná.

Starší pacienti - obličkové funkcie sa môžu s vekom znižovať, a preto môže byť u starších znížená eliminačná kapacita fondaparínu. U pacientov > 75 rokov podstupujúcich ortopedickú operáciu a užívajúcich fondaparín 2,5 mg raz denne, bol vypočítaný plazmatický klírens 1,2- až 1,4-krát nižší ako u pacientov < 65 rokov. Podobný vzor sa pozoroval pri liečbe u pacientov s HŽT a PE.

Poškodenie funkcie obličiek - v porovnaní s pacientmi podstupujúcimi ortopedickú operáciu a užívajúcimi fondaparín 2,5 mg raz denne, ktorí majú normálne obličkové funkcie (klírens kreatinínu > 80 ml/min) mali pacienti s miernym poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu 50 až 80 ml/min) plazmatický klírens 1,2- až 1,4-krát nižší. Pacienti so stredne závažným poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 až 50 ml/min) ho mali v priemere dvakrát nižší. U pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) je plazmatický klírens približne päťkrát nižší v porovnaní s normálnymi obličkovými funkciami. Asociované hodnoty terminálneho polčasu boli u pacientov so stredne závažným poškodením obličiek 29 h a u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek 72 h. Podobný vzor sa pozoroval pri liečbe pacientov s HŽT a PE.

Telesná hmotnosť - plazmatický klírens fondaparínu rastie s telesnou hmotnosťou (9 % vzostup na 10 kg).

Pohlavie - po úprave dávky podľa telesnej hmotnosti sa nepozorovali žiadne rozdiely medzi pohlaviami.

Rasa - farmakokinetické rozdiely spôsobené rasou neboli prospektívne študované. Štúdie vykonané na zdravých jedincoch v Ázii (Japonci) neodhalili odlišný farmakokinetický profil v porovnaní s beloškými zdravými jedincami. Podobne sa nepozorovali rozdiely v plazmatickom klírense medzi černoškými a beloškými pacientmi, ktorí podstúpili ortopedické operácie.

Poškodenie funkcie pečene - po jednorazovej, subkutánnej dávke fondaparínu podanej jedincom so stredne ťažkým poškodením funkcie pečene (Child-Pugh stupeň B) sa celková hodnota (t.j. viazaného a neviazaného fondaparínu) C_{max} znížila o 22 % a AUC o 39 % v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou pečene. U jedincov s poškodením funkcie pečene boli nižšie plazmatické koncentrácie fondaparínu pripisované zníženej väzbe na ATIII sekundárne spôsobenej nižšími plazmatickými koncentraciami ATIII, čo malo za následok zvýšený renálny klírens fondaparínu. V dôsledku toho sa predpokladá, že u pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene zostanú koncentrácie neviazaného fondaparínu nezmenené, a preto u nich na základe farmakokinetiky nie je potrebná úprava dávky.

Farmakokinetika fondaparínu nebola skúmaná u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Opakované dávky a štúdie reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko, ale neposkytli adekvátnu dokumentáciu miery bezpečnosti kvôli limitovanej expozícii na zvieratách.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Chlorid sodný
Voda na injekciu
Kyselina chlorovodíková
Hydroxid sodný

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote do 25 °C. Neuchovávajú sa v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Sklenený valec Typ I (1 ml), na ktorom je pripevnená 12,7 mm ihla kaliber 27 a ktorý je uzavretý piestovou zátkou z chlórbutylového elastoméru.

Arixtra 10 mg/0,8 ml sa dodáva v baleniach, ktoré obsahujú 2, 7, 10 a 20 naplnených injekčných striekačiek. K dispozícii sú dva typy injekčných striekačiek:

- injekčná striekačka s fialovým piestom a automatickým zabezpečovacím systémom
- injekčná striekačka s fialovým piestom a manuálnym zabezpečovacím systémom.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Subkutánna injekcia sa podáva rovnakým spôsobom ako klasická injekčná striekačka.

Parenterálne roztoky musia byť pred podaním vizuálne skontrolované, či sa v nich nenachádzajú tuhé čiastočky alebo či nezmenili farbu.

Návod na podanie pacientom sa uvádza v písomnej informácii pre používateľa.

Naplnené injekčné striekačky Arixtry sú vybavené ochranným systémom ihly, ktorý slúži na prevenciu poranenia sa ihlou po použití injekčnej striekačky.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

Tento liek je len na jedno použitie.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/02/206/015-017,020

EU/1/02/206/031

EU/1/02/206/032

EU/1/02/206/035

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. marec 2002

Datum posledného predĺženia registrácie: 20. apríla 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky

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

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOLENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

Viatis Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Höhe,
Benzstrasse 1
61352 Bad Homburg v. d. Höhe
Nemecko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠÍ OBAL****1. NÁZOV LIEKU**

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml injekčný roztok
sodná soľ fondaparínu

2. LIEČIVO

Jedna naplnená injekčná striekačka (0,3 ml) obsahuje 1,5 mg sodnej soli fondaparínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tiež obsahuje: chlorid sodný, vodu na injekciu, kyselinu chlorovodíkovú, hydroxid sodný.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok, 2 naplnené injekčné striekačky s automatickým zabezpečovacím systémom
Injekčný roztok, 7 naplnených injekčných striekačiek s automatickým zabezpečovacím systémom
Injekčný roztok, 10 naplnených injekčných striekačiek s automatickým zabezpečovacím systémom
Injekčný roztok, 20 naplnených injekčných striekačiek s automatickým zabezpečovacím systémom

Injekčný roztok, 2 naplnené injekčné striekačky s manuálnym zabezpečovacím systémom
Injekčný roztok, 10 naplnených injekčných striekačiek s manuálnym zabezpečovacím systémom
Injekčný roztok, 20 naplnených injekčných striekačiek s manuálnym zabezpečovacím systémom

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Podkožné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Ochranný kryt ihly injekčnej striekačky obsahuje latex. Môže vyvolať závažné alergické reakcie.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C. Neuchovávajúte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/02/206/005 - 2 naplnené injekčné striekačky s automatickým zabezpečovacím systémom
EU/1/02/206/006 - 7 naplnených injekčných striekačiek s automatickým zabezpečovacím systémom
EU/1/02/206/007 - 10 naplnených injekčných striekačiek s automatickým zabezpečovacím systémom
EU/1/02/206/008 - 20 naplnených injekčných striekačiek s automatickým zabezpečovacím systémom

EU/1/02/206/024 - 2 naplnené injekčné striekačky s manuálnym zabezpečovacím systémom
EU/1/02/206/025 - 10 naplnených injekčných striekačiek s manuálnym zabezpečovacím systémom
EU/1/02/206/026 - 20 naplnených injekčných striekačiek s manuálnym zabezpečovacím systémom

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

arixtra 1,5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM
--

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml injekcia
fondaparín Na

s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠÍ OBAL****1. NÁZOV LIEKU**

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml injekčný roztok
sodná soľ fondaparínu

2. LIEČIVO

Jedna naplnená injekčná striekačka (0,5 ml) obsahuje 2,5 mg sodnej soli fondaparínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Tiež obsahuje: chlorid sodný, vodu na injekciu, kyselinu chlorovodíkovú, hydroxid sodný.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok, 2 naplnené injekčné striekačky s automatickým zabezpečovacím systémom
Injekčný roztok, 7 naplnených injekčných striekačiek s automatickým zabezpečovacím systémom
Injekčný roztok, 10 naplnených injekčných striekačiek s automatickým zabezpečovacím systémom
Injekčný roztok, 20 naplnených injekčných striekačiek s automatickým zabezpečovacím systémom

Injekčný roztok, 2 naplnené injekčné striekačky s manuálnym zabezpečovacím systémom
Injekčný roztok, 10 naplnených injekčných striekačiek s manuálnym zabezpečovacím systémom
Injekčný roztok, 20 naplnených injekčných striekačiek s manuálnym zabezpečovacím systémom

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Podkožné alebo vnútrožilové použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Ochranný kryt ihly injekčnej striekačky obsahuje latex. Môže vyvolať závažné alergické reakcie.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote do 25 °C. Neuchovávať v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/02/206/001 - 2 naplnené injekčné striekačky s automatickým zabezpečovacím systémom
EU/1/02/206/002 - 7 naplnených injekčných striekačiek s automatickým zabezpečovacím systémom
EU/1/02/206/003 - 10 naplnených injekčných striekačiek s automatickým zabezpečovacím systémom
EU/1/02/206/004 - 20 naplnených injekčných striekačiek s automatickým zabezpečovacím systémom

EU/1/02/206/021 - 2 naplnené injekčné striekačky s manuálnym zabezpečovacím systémom
EU/1/02/206/022 - 10 naplnených injekčných striekačiek s manuálnym zabezpečovacím systémom
EU/1/02/206/023 - 20 naplnených injekčných striekačiek s manuálnym zabezpečovacím systémom

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

arixtra 2,5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM
--

PC:

SN:

NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml injekcia
fondaparín Na

s.c./i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL

1. NÁZOV LIEKU

Arixtra 5 mg/0,4 ml injekčný roztok
sodná soľ fondaparínu

2. LIEČIVO

Jedna naplnená injekčná striekačka (0,4 ml) obsahuje 5 mg sodnej soli fondaparínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tiež obsahuje: chlorid sodný, vodu na injekciu, kyselinu chlorovodíkovú, hydroxid sodný.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok, 2 naplnené injekčné striekačky s automatickým zabezpečovacím systémom
Injekčný roztok, 7 naplnených injekčných striekačiek s automatickým zabezpečovacím systémom
Injekčný roztok, 10 naplnených injekčných striekačiek s automatickým zabezpečovacím systémom
Injekčný roztok, 20 naplnených injekčných striekačiek s automatickým zabezpečovacím systémom

Injekčný roztok, 2 naplnené injekčné striekačky s manuálnym zabezpečovacím systémom
Injekčný roztok, 10 naplnených injekčných striekačiek s manuálnym zabezpečovacím systémom
Injekčný roztok, 20 naplnených injekčných striekačiek s manuálnym zabezpečovacím systémom

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Podkožné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Telesná hmotnosť pod 50 kg

Ochranný kryt ihly injekčnej striekačky obsahuje latex. Môže vyvolať závažné alergické reakcie.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote do 25 °C. Neuchovávať v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/02/206/009 - 2 naplnené injekčné striekačky s automatickým zabezpečovacím systémom
EU/1/02/206/010 - 7 naplnených injekčných striekačiek s automatickým zabezpečovacím systémom
EU/1/02/206/011 - 10 naplnených injekčných striekačiek s automatickým zabezpečovacím systémom
EU/1/02/206/018 - 20 naplnených injekčných striekačiek s automatickým zabezpečovacím systémom

EU/1/02/206/027 - 2 naplnené injekčné striekačky s manuálnym zabezpečovacím systémom
EU/1/02/206/028 - 10 naplnených injekčných striekačiek s manuálnym zabezpečovacím systémom
EU/1/02/206/033 - 20 naplnených injekčných striekačiek s manuálnym zabezpečovacím systémom

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

arixtra 5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Arixtra 5 mg/0,4 ml injekcia
fondaparín Na

s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL

1. NÁZOV LIEKU

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml injekčný roztok
sodná soľ fondaparínu

2. LIEČIVO

Jedna naplnená injekčná striekačka (0,6 ml) obsahuje 7,5 mg sodnej soli fondaparínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Tiež obsahuje: chlorid sodný, vodu na injekciu, kyselinu chlorovodíkovú, hydroxid sodný.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok, 2 naplnené injekčné striekačky s automatickým bezpečnostným systémom
Injekčný roztok, 7 naplnených injekčných striekačiek s automatickým bezpečnostným systémom
Injekčný roztok, 10 naplnených injekčných striekačiek s automatickým bezpečnostným systémom
Injekčný roztok, 20 naplnených injekčných striekačiek s automatickým zabezpečovacím systémom

Injekčný roztok, 2 naplnené injekčné striekačky s manuálnym zabezpečovacím systémom
Injekčný roztok, 10 naplnených injekčných striekačiek s manuálnym zabezpečovacím systémom
Injekčný roztok, 20 naplnených injekčných striekačiek s manuálnym zabezpečovacím systémom

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Podkožné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Telesná hmotnosť 50 - 100 kg.

Ochranný kryt ihly injekčnej striekačky obsahuje latex. Môže vyvolať závažné alergické reakcie.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote do 25 °C. Neuchovávať v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/02/206/012 - 2 naplnené injekčné striekačky s automatickým zabezpečovacím systémom
EU/1/02/206/013 - 7 naplnených injekčných striekačiek s automatickým zabezpečovacím systémom
EU/1/02/206/014 - 10 naplnených injekčných striekačiek s automatickým zabezpečovacím systémom
EU/1/02/206/019 - 20 naplnených injekčných striekačiek s automatickým zabezpečovacím systémom

EU/1/02/206/029 - 2 naplnené injekčné striekačky s manuálnym zabezpečovacím systémom
EU/1/02/206/030 - 10 naplnených injekčných striekačiek s manuálnym zabezpečovacím systémom
EU/1/02/206/034 - 20 naplnených injekčných striekačiek s manuálnym zabezpečovacím systémom

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

arixtra 7,5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml injekcia
fondaparín Na

s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL

1. NÁZOV LIEKU

Arixtra 10 mg/0,8 ml injekčný roztok
sodná soľ fondaparínu

2. LIEČIVO

Jedna naplnená injekčná striekačka (0,8 ml) obsahuje 10 mg sodnej soli fondaparínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tiež obsahuje: chlorid sodný, vodu na injekciu, kyselinu chlorovodíkovú, hydroxid sodný.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok, 2 naplnené injekčné striekačky s automatickým zabezpečovacím systémom
Injekčný roztok, 7 naplnených injekčných striekačiek s automatickým zabezpečovacím systémom
Injekčný roztok, 10 naplnených injekčných striekačiek s automatickým zabezpečovacím systémom
Injekčný roztok, 20 naplnených injekčných striekačiek s automatickým zabezpečovacím systémom

Injekčný roztok, 2 naplnené injekčné striekačky s manuálnym zabezpečovacím systémom
Injekčný roztok, 10 naplnených injekčných striekačiek s manuálnym zabezpečovacím systémom
Injekčný roztok, 20 naplnených injekčných striekačiek s manuálnym zabezpečovacím systémom

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Podkožné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Telesná hmotnosť nad 100 kg.

Ochranný kryt ihly injekčnej striekačky obsahuje latex. Môže vyvolať závažné alergické reakcie.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote do 25 °C. Neuchovávať v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/02/206/015 - 2 naplnené injekčné striekačky s automatickým zabezpečovacím systémom
EU/1/02/206/016 - 7 naplnených injekčných striekačiek s automatickým zabezpečovacím systémom
EU/1/02/206/017 - 10 naplnených injekčných striekačiek s automatickým zabezpečovacím systémom
EU/1/02/206/020 - 20 naplnených injekčných striekačiek s automatickým zabezpečovacím systémom

EU/1/02/206/031 - 2 naplnené injekčné striekačky s manuálnym zabezpečovacím systémom
EU/1/02/206/032 - 10 naplnených injekčných striekačiek s manuálnym zabezpečovacím systémom
EU/1/02/206/035 - 20 naplnených injekčných striekačiek s manuálnym zabezpečovacím systémom

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

arixtra 10 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Arixtra 10 mg/0,8 ml injekcia
fondaparín Na

s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml injekčný roztok sodná soľ fondaparínu

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. **Čo je Arixtra a na čo sa používa**
2. **Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Arixtru**
3. **Ako používať Arixtru**
4. **Možné vedľajšie účinky**
5. **Ako uchovávať Arixtru**
6. **Obsah balenia a ďalšie informácie**

1. Čo je Arixtra a na čo sa používa

Arixtra je liek, ktorý slúži na prevenciu vzniku krvných zrazenín v krvných cievach (antitrombotikum).

Arixtra obsahuje syntetickú látku nazývanú sodná soľ fondaparínu. Táto látka zabraňuje účinku zrážacieho faktora Xa („desať-A“) v krvi, a tým predchádza tvorbe nežiaducich krvných zrazenín (trombov) v krvných cievach.

Arixtra sa používa:

- na prevenciu vzniku krvných zrazenín v krvných cievach dolných končatín alebo v pľúcach po ortopedických operáciách (ako je operácia bedrového kĺbu alebo kolena) alebo brušnej operácii.
- na prevenciu tvorby krvných zrazenín počas a krátko po období, kedy je obmedzená pohyblivosť v dôsledku akútneho ochorenia.
- na liečbu krvných zrazenín v krvných cievach, ktoré sú blízko povrchu pokožky dolných končatín (trombóza povrchových žíl).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Arixtru

Nepoužívajte Arixtru:

- **ak ste alergický na sodnú soľ fondaparínu alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)**
- **ak zvyknete neprimerane krváčať**
- **ak máte bakteriálnu infekciu srdca**
- **ak máte veľmi ťažké ochorenie obličiek.**

→ **Povedzte svojmu lekárovi, ak sa domnievate, že sa vás niektoré z tohoto týka. Ak sa vás to týka, nesmiete Arixtru používať.**

Buďte zvlášť opatrný pri Arixtre:

Predtým, ako začnete používať Arixtru, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- **Ak ste v minulosti mali počas liečby heparínom alebo liekmi podobnými heparínu komplikácie spôsobujúce pokles počtu krvných doštičiek (heparínom navodená trombocytopenia)**
- **ak máte riziko nekontrolovaného krvácania (*hemorágie*) zahŕňajúce:**
 - žalúdočný vred
 - poruchy krvácania
 - nedávne krvácanie do mozgu (*vnútrolebkové krvácanie*)
 - nedávnu operáciu mozgu, miechy alebo oka
- **ak máte ťažké ochorenie pečene**
- **ak máte ochorenie obličiek**
- **ak máte 75 rokov alebo viac**
- **ak vážite menej ako 50 kg.**

→ **Povedzte svojmu lekárovi**, ak sa vás niektoré z tohoto týka.

Deti a dospievajúci

Arixtra sa neskúmala u detí a dospievajúcich do 17 rokov.

Iné lieky a Arixtra

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. To sa týka aj liekov, ktoré ste si kúpili bez lekárskeho predpisu. Niektoré iné lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým Arixtra účinkuje alebo ich účinok môže byť ovplyvnený Arixtrou.

Tehotenstvo a dojčenie

Arixtra má byť predpísaná tehotným ženám iba v nevyhnutných prípadoch. Dojčenie sa neodporúča počas liečby Arixtrou. Ak ste **tehotná** alebo **dojčíte**, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek.

Arixtra obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 23 mg sodíka v každej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Injekčná striekačka Arixtry obsahuje latex

Ochranný kryt ihly injekčnej striekačky obsahuje latex, ktorý môže vyvolať alergické reakcie u osôb citlivých na latex.

→ Ak ste alergický na latex, **povedzte to svojmu lekárovi** predtým, ako začnete liečbu Arixtrou.

3. Ako používať Arixtru

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je 2,5 mg jedenkrát denne, aplikovaná injekčne každý deň približne v rovnakom čase.

Ak máte ochorenie obličiek, dávka môže byť znížená na 1,5 mg jedenkrát denne.

Ako sa Arixtra podáva

- Arixtra sa podáva injekčne pod kožu (*subkutánne*) do kožnej riasy v dolnej brušnej oblasti. Injekčné striekačky sú naplnené presnou dávkou, ktorú potrebujete. K dispozícii sú odlišné injekčné striekačky pre 2,5 mg dávku a 1,5 mg dávku. **Presný návod si pozrite na opačnej strane.**

- **Neaplikujte Arixtru do svalu.**

Ako dlho sa má Arixtra používať

V liečbe Arixtrou musíte pokračovať tak dlho, ako vám povedal váš lekár, pretože Arixtra predchádza vzniku závažného stavu.

Ak si vpichnete príliš veľa Arixtry

Skontaktujte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom čo najskôr ako je to možné, pretože je tu zvýšené riziko krvácania.

Ak zabudnete použiť Arixtru

- **Vpichnete si dávku hneď, ako si na to spomeniete. Nevpichujte si dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.**
- **Ak si nie ste istý čo robiť, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.**

Neprestaňte používať Arixtru bez konzultácie lekára

Ak ukončíte liečbu predtým, ako vám povedal váš lekár, riskujete vytvorenie krvnej zrazeniny v žilách dolných končatín alebo pľúc. **Predtým, ako ukončíte liečbu sa skontaktujte s vaším lekárom alebo lekárnikom.**

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Zdravotné ťažkosti, na ktoré si musíte dávať pozor

Závažné alergické reakcie (anafylaxia): Tieto sú veľmi zriedkavé u osôb (menej ako u 1 z 10 000), ktoré užívajú Arixtru. Medzi ich prejavy patria:

- opuch, ktorý niekedy postihuje tvár alebo ústa (*angioedém*), čo spôsobuje ťažkosti s prehĺtaním alebo s dýchaním
- kolaps.

➔ Ak sa u vás vyskytnú tieto príznaky, **ihneď sa skontaktujte s lekárom. Arixtru prestaňte užívať.**

Časté vedľajšie účinky

Tieto môžu postihovať **viac ako 1 zo 100 osôb** liečených Arixtrou.

- **krvácanie** (napríklad z operačného poľa, z existujúceho žalúdočného vreda, krvácanie z nosa, krvácanie z dásien, krv v moči, vykašľovanie krvi, krvácanie z očí, krvácanie v kĺbových štrbinách, vnútromaternicové krvácanie)
- **lokalizované hromadenie krvi** (v ľubovoľnom orgáne/telesnom tkanive)
- **anémia** (zníženie počtu červených krviniek)
- **modriny.**

Menej časté vedľajšie účinky

Tieto môžu postihovať **menej ako 1 zo 100 osôb** liečených Arixtrou.

- opuch (*edém*)
- pocit na vracanie alebo vracanie (*nauzea* alebo *dávenie*)
- bolesť hlavy
- bolesť
- bolesť na hrudníku
- dýchavičnosť
- vyrážka alebo svrbivá koža

- presakovanie z operačného poľa rany
- horúčka
- zníženie alebo zvýšenie počtu krvných doštičiek (krvné bunky potrebné na zrážanie krvi)
- zvýšenie niektorých chemických látok (*enzýmov*) produkovaných pečeňou.

Zriedkavé vedľajšie účinky

Tieto môžu postihovať **menej ako 1 z 1 000 osôb** liečených Arixtrou.

- alergická reakcia (vrátane svrbenia, opuchu, vyrážky)
- vnútorné krvácanie do mozgu, do pečene alebo do brucha
- úzkosť alebo zmätenosť
- mdloba alebo závrat, nízky krvný tlak
- ospalosť alebo únava
- návaly horúčavy
- kašeľ
- bolesť nôh alebo bolesť brucha
- hnačka alebo zápcha
- porucha trávenia
- bolesť a opuch v mieste podania injekcie
- infekcia rany
- vzostup bilirubínu (látka produkovaná pečeňou) v krvi
- vzostup množstva nebielkovinového dusíka v krvi
- pokles draslíka v krvi
- bolesť v oblasti hornej časti žalúdka alebo pálenie záhy.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Arixtru

- Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Uchováajte pri teplote do 25 °C. Neuchováajte v mrazničke.
- Arixtra sa nemusí uchovávať v chladničke.

Nepoužívajte tento liek:

- po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku a na škatuli
- ak spozorujete akékoľvek tuhé čiastočky v roztoku alebo ak má roztok zmenenú farbu
- ak spozorujete, že injekčná striekačka je poškodená
- ak ste otvorili injekčnú striekačku a nepoužijete ju ihneď.

Likvidácia injekčných striekačiek:

Nelikvidujte lieky alebo injekčné striekačky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Arixtra obsahuje

- Liečivo je 1,5 mg sodnej soli fondaparínu v 0,3 ml injekčnom roztoku.

- Ďalšie zložky sú chlorid sodný, voda na injekciu a kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný na upravenie pH (pozri časť 2).

Arixtra neobsahuje žiadne prípravky zo zvierat.

Ako vyzerá Arixtra a obsah balenia

Arixtra je číry a bezfarebný injekčný roztok. Dodáva sa v naplnenej, jednorazovej injekčnej striekačke vybavenej zabezpečovacím systémom, ktorý slúži na prevenciu poranenia sa ihlou po použití injekčnej striekačky. Dodáva sa v baleniach, ktoré obsahujú 2, 7, 10 a 20 naplnených injekčných striekačiek (na trh nemusia byť uvedené nie všetky veľkosti balenia).

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

Viatrix Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Írsko.

Výrobca:

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

Viatrix Germany GmbH, Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Höhe, Benzstrasse 1, 61352 Bad Homburg v. d. Höhe, Nemecko.

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Viatrix

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatrix UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Виатрис ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatrix

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatrix Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS

Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan Healthcare BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatrix OÜ

Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatrix AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatrix Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatrix Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

España

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

France

Viatri Santé
Tél: + 33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Viatri Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatri SIA
Tel: +371 676 055 80

Polska

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

Portugal

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

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatri Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v <{MM/RRRR}>.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Typy bezpečnostnej injekčnej striekačky

K dispozícii sú dva typy bezpečnostných injekčných striekačiek používaných pre Arixtru, ktoré sú vytvorené tak, aby vás chránili pred poranením sa ihlou po použití injekčnej striekačky. Jeden typ injekčnej striekačky má **automatický** ochranný systém ihly a druhý typ má **manuálny** ochranný systém ihly.

Časti injekčných striekačiek:

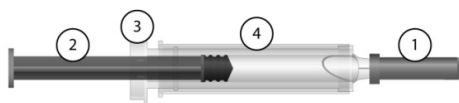
- ① Ochranný kryt ihly
- ② Piest
- ③ Úchytka
- ④ Bezpečnostné puzdro

Obrázok 1. Injekčná striekačka s **automatickým** ochranným systémom ihly

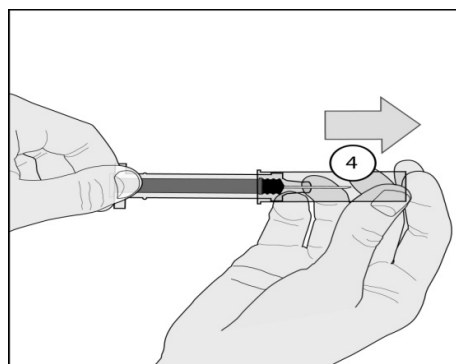


Injekčná striekačka s **manuálnym** ochranným systémom ihly

Obrázok 2. Injekčná striekačka s **manuálnym** ochranným systémom ihly



Obrázok 3. Injekčná striekačka s **manuálnym** ochranným systémom ihly so znázornením posunutia bezpečnostného puzdra ponad ihlu **PO POUŽITÍ**



PRESNÝ NÁVOD NA POUŽITIE ARIXTRY

Návod na použitie

Tento návod platí pre oba typy injekčných striekačiek (s automatickým a manuálnym ochranným systémom ihly). Odlišný pokyn týkajúci sa injekčnej striekačky je jasne uvedený.

1. Dôkladne si umyte ruky mydlom a vodou a osušte si ich uterákom.

2. Vyberte injekčnú striekačku zo škatule a skontrolujte:

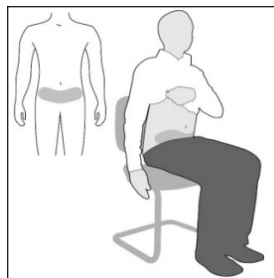
- či neuplynul dátum expirácie
- či je roztok číry a bezfarebný a neobsahuje častice
- či injekčná striekačka nie je otvorená alebo poškodená

3. Pohodlne sa posad'te alebo si ľahnite.

Zvoľte si miesto v dolnej brušnej oblasti, minimálne 5 cm pod pupkom (obrázok A).

Každú injekciu aplikujte **striedavo do pravej a ľavej strany** dolnej brušnej oblasti. Toto pomôže znížiť nepríjemný pocit v mieste vpichu.

Ak aplikácia v dolnej brušnej oblasti nie je možná, poraďte sa so svojou zdravotnou sestrou alebo lekárom.



Obrázok A

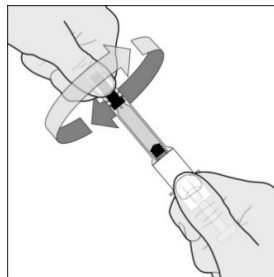
4. Miesto aplikácie injekcie očistite alkoholovým tampónom.

5. Odstráňte ochranný kryt ihly tak, že ju najskôr otočíte (obrázok B1) a potom vytiahnete priamočiario v osi tela injekčnej striekačky (obrázok B2).

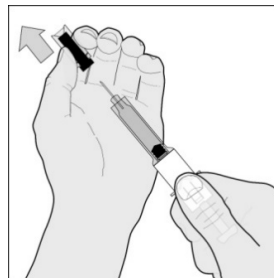
Ochranný kryt ihly vyhod'te.

Dôležité upozornenie

- Pred aplikáciou injekcie sa **nedotýkajte ihly** a zabráňte tomu, aby sa dotkla okolitého povrchu.
- Je normálne, ak v tejto injekčnej striekačke uvidíte malú vzduchovú bublinu. **Nesnažte sa odstrániť túto vzduchovú bublinu pred aplikáciou injekcie** - ak tak urobíte, môže vám uniknúť trochu lieku.



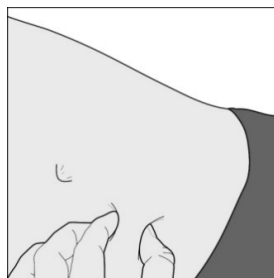
Obrázok B1



Obrázok B2

6. V mieste očistenej kože jemne vytvorte kožnú riasu.

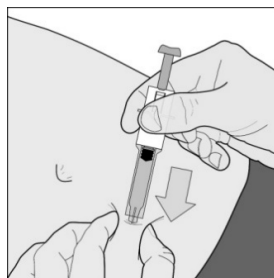
Počas celej aplikácie držte kožnú riasu medzi palcom a ukazovákom (obrázok C).



Obrázok C

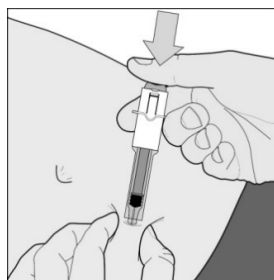
7. Pevne chyt'te injekčnú striekačku za úchytku.

Do kožnej riasy vpichnete celú dĺžku ihly v priamom uhle (obrázok D).



Obrázok D

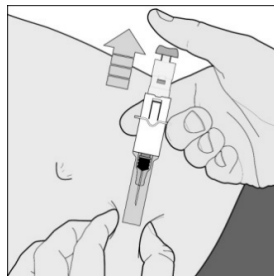
8. Vstreknite CELÝ obsah injekčnej striekačky zatlačením piesta dole, najviac ako sa dá (obrázok E).



Obrázok E

Injekčná striekačka s automatickým systémom

9. Uvoľnite piest, čím sa ihla automaticky vytiahne z kože a vráti do bezpečnostného puzdra, kde bude natrvalo zablokováná (obrázok F).



Obrázok F

Injekčná striekačka s manuálnym systémom

9. Po aplikácii injekcie uchopte injekčnú striekačku do jednej ruky tak, že ju chytíte za bezpečnostné puzdro, použite druhú ruku na chytenie úchytky a silno ju potiahnite dozadu. Týmto spôsobom odblokujete puzdro.

Posúvajte puzdro pozdĺž injekčnej striekačky dovtedy, kým sa v polohe nad ihlou nezablokuje. Je to znázornené na Obrázku 3 na začiatku tohto návodu.

Nelikvidujte použitú injekčnú striekačku domovým odpadom. Zlikvidujte ju podľa pokynov svojho lekára alebo lekárnika.

Písomná informácia pre používateľa

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml injekčný roztok sodná soľ fondaparínu

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. **Čo je Arixtra a na čo sa používa**
2. **Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Arixtru**
3. **Ako používať Arixtru**
4. **Možné vedľajšie účinky**
5. **Ako uchovávať Arixtru**
6. **Obsah balenia a ďalšie informácie**

1. Čo je Arixtra a na čo sa používa

Arixtra je liek, ktorý slúži na prevenciu vzniku krvných zrazenín v krvných cievach (antitrombotikum).

Arixtra obsahuje syntetickú látku nazývanú sodná soľ fondaparínu. Táto látka zabraňuje účinku zrážacieho faktora Xa („desať-A“) v krvi, a tým predchádza tvorbe nežiaducich krvných zrazenín (trombov) v krvných cievach.

Arixtra sa používa:

- na prevenciu vzniku krvných zrazenín v krvných cievach dolných končatín alebo v pľúcach po ortopedických operáciách (ako je operácia bedrového kĺbu alebo kolena) alebo brušnej operácii.
- na prevenciu tvorby krvných zrazenín počas a krátko po období, kedy je obmedzená pohyblivosť v dôsledku akútneho ochorenia.
- na liečbu niektorých typov srdcových záchvatov a závažnej angíny pectoris (bolesti spôsobenej zúžením tepien v srdci).
- na liečbu krvných zrazenín v krvných cievach, ktoré sú blízko povrchu pokožky dolných končatín (trombóza povrchových žíl).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Arixtru

Nepoužívajte Arixtru:

- **ak ste alergický na sodnú soľ fondaparínu alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)**
- **ak zvyknete neprimerane krváčať**
- **ak máte bakteriálnu infekciu srdca**
- **ak máte veľmi ťažké ochorenie obličiek.**

→ **Povedzte svojmu lekárovi, ak sa domnievate, že sa vás niektoré z tohoto týka. Ak sa vás to týka, nesmiete Arixtru používať.**

Buďte zvlášť opatrný pri Arixtre:

Predtým, ako začnete používať Arixtru, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- **Ak ste v minulosti mali počas liečby heparínom alebo liekmi podobnými heparínu komplikácie spôsobujúce pokles počtu krvných doštičiek (heparínom navodená trombocytopenia)**
- **ak máte riziko nekontrolovaného krvácania (*hemorágie*) zahŕňajúce:**
 - žalúdočný vred
 - poruchy krvácania
 - nedávne krvácanie do mozgu (*vnútrolebkové krvácanie*)
 - nedávnu operáciu mozgu, miechy alebo oka
- **ak máte ťažké ochorenie pečene**
- **ak máte ochorenie obličiek**
- **ak máte 75 rokov alebo viac**
- **ak vážite menej ako 50 kg.**

→ **Povedzte svojmu lekárovi**, ak sa vás niektoré z tohoto týka.

Deti a dospievajúci

Arixtra sa neskúmala u detí a dospievajúcich do 17 rokov.

Iné lieky a Arixtra

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. To sa týka aj liekov, ktoré ste si kúpili bez lekárskeho predpisu. Niektoré iné lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým Arixtra účinkuje alebo ich účinok môže byť ovplyvnený Arixtrou.

Tehotenstvo a dojčenie

Arixtra má byť predpísaná tehotným ženám iba v nevyhnutných prípadoch. Dojčenie sa neodporúča počas liečby Arixtrou. Ak ste **tehotná** alebo **dojčíte**, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek.

Arixtra obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 23 mg sodíka v každej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Injekčná striekačka Arixtry môže obsahovať latex

Ochranný kryt ihly injekčnej striekačky môže obsahovať latex, ktorý môže vyvolať alergické reakcie u osôb citlivých na latex.

→ Ak ste alergický na latex, **povedzte to svojmu lekárovi** predtým, ako začnete liečbu Arixtrou.

3. Ako používať Arixtru

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je 2,5 mg jedenkrát denne, aplikovaná injekčne každý deň približne v rovnakom čase.

Ak máte ochorenie obličiek, dávka môže byť znížená na 1,5 mg jedenkrát denne.

Ako sa Arixtra podáva

- Arixtra sa podáva injekčne pod kožu (*subkutánne*) do kožnej riasy v dolnej brušnej oblasti. Injekčné striekačky sú naplnené presnou dávkou, ktorú potrebujete. K dispozícii sú odlišné injekčné striekačky pre 2,5 mg dávku a 1,5 mg dávku. **Presný návod si pozrite na opačnej**

strane. Na liečbu niektorých typov srdcových záchvatov vám zdravotnícky pracovník môže podať prvú dávku do žily (*vnútrožilovo*).

- **Neaplikujte Arixtru do svalu.**

Ako dlho sa má Arixtra používať

V liečbe Arixtrou musíte pokračovať tak dlho, ako vám povedal váš lekár, pretože Arixtra predchádza vzniku závažného stavu.

Ak si vpichnete príliš veľa Arixtry

Skontaktujte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom čo najskôr ako je to možné, pretože je tu zvýšené riziko krvácania.

Ak zabudnete použiť Arixtru

- **Vpichnete si dávku hneď, ako si na to spomeniete. Nevpichujte si dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.**
- **Ak si nie ste istý čo robiť, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.**

Neprestaňte používať Arixtru bez konzultácie lekára

Ak ukončíte liečbu predtým, ako vám povedal váš lekár, riskujete vytvorenie krvnej zrazeniny v žilách dolných končatín alebo pľúc. **Predtým, ako ukončíte liečbu sa skontaktujte s vaším lekárom alebo lekárnikom.**

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Zdravotné ťažkosti, na ktoré si musíte dávať pozor

Závažné alergické reakcie (anafylaxia): Tieto sú veľmi zriedkavé u osôb (menej ako 1 z 10 000), ktoré užívajú Arixtru. Medzi ich prejavy patria:

- opuch, ktorý niekedy postihuje tvár alebo ústa (*angioedém*), čo spôsobuje ťažkosti s prehĺtaním alebo s dýchaním
- kolaps.

➔ Ak sa u vás vyskytnú tieto príznaky, **ihneď sa skontaktujte s lekárom. Arixtru prestaňte užívať.**

Časté vedľajšie účinky

Tieto môžu postihovať **viac ako 1 zo 100 osôb** liečených Arixtrou.

- **krvácanie** (napríklad z operačného poľa, z existujúceho žalúdočného vreda, krvácanie z nosa, krvácanie z ďasien, krv v moči, vykašliavanie krvi, krvácanie z očí, krvácanie v kĺbových štrbinách, vnútromaternicové krvácanie)
- **lokalizované hromadenie krvi** (v ľubovoľnom orgáne/telesnom tkanive)
- **anémia** (zníženie počtu červených krviniek)
- **modriny.**

Menej časté vedľajšie účinky

Tieto môžu postihovať **menej ako 1 zo 100 osôb** liečených Arixtrou.

- opuch (*edém*)
- pocit na vracanie alebo vracanie (*nauzea* alebo *dávenie*)
- bolesť hlavy
- bolesť
- bolesť na hrudníku
- dýchavičnosť

- vyrážka alebo svrbivá koža
- presakovanie z operačného poľa rany
- horúčka
- zníženie alebo zvýšenie počtu krvných doštičiek (krvné bunky potrebné na zrážanie krvi)
- zvýšenie niektorých chemických látok (*enzýmov*) produkovaných pečeňou.

Zriedkavé vedľajšie účinky

Tieto môžu postihovať **menej ako 1 z 1 000 osôb** liečených Arixtrou.

- alergická reakcia (vrátane svrbenia, opuchu, vyrážky)
- vnútorné krvácanie do mozgu, do pečene alebo do brucha
- úzkosť alebo zmätenosť
- mdloba alebo závrat, nízky krvný tlak
- ospalosť alebo únava
- návaly horúčavy
- kašeľ
- bolesť nôh alebo bolesť brucha
- hnačka alebo zápcha
- porucha trávenia
- bolesť a opuch v mieste podania injekcie
- infekcia rany
- vzostup bilirubínu (látka produkovaná pečeňou) v krvi
- vzostup množstva nebielkovinového dusíka v krvi
- pokles draslíka v krvi
- bolesť v oblasti hornej časti žalúdka alebo pálenie záhy.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Arixtru

- Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.
- Uchovávať pri teplote do 25 °C. Neuchovávať v mrazničke.
- Arixtra sa nemusí uchovávať v chladničke.

Nepoužívajte tento liek:

- po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku a na škatuli
- ak spozorujete akékoľvek tuhé čiastočky v roztoku alebo ak má roztok zmenenú farbu
- ak spozorujete, že injekčná striekačka je poškodená
- ak ste otvorili injekčnú striekačku a nepoužijete ju ihneď.

Likvidácia injekčných striekačiek:

Nelikvidujte lieky alebo injekčné striekačky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Arixtra obsahuje

- Liečivo je 2,5 mg sodnej soli fondaparínu v 0,5 ml injekčnom roztoku.

- Ďalšie zložky sú chlorid sodný, voda na injekciu a kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný na upravenie pH (pozri časť 2).

Arixtra neobsahuje žiadne prípravky zo zvierat.

Ako vyzerá Arixtra a obsah balenia

Arixtra je číry a bezfarebný injekčný roztok. Dodáva sa v naplnenej, jednorazovej injekčnej striekačke vybavenej zabezpečovacím systémom, ktorý slúži na prevenciu poranenia sa ihlou po použití injekčnej striekačky. Dodáva sa v baleniach, ktoré obsahujú 2, 7, 10 a 20 naplnených injekčných striekačiek (na trh nemusia byť uvedené nie všetky veľkosti balenia).

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

Viatrix Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Írsko.

Výrobca:

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

Viatrix Germany GmbH, Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Höhe, Benzstrasse 1, 61352 Bad Homburg v. d. Höhe, Nemecko.

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Viatrix

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatrix UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Виатрис ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatrix

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatrix Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS

Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan Healthcare BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatrix OÜ

Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatrix AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatrix Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatrix Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

España

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

France

Viatri Santé
Tél: + 33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Viatri Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatri SIA
Tel: +371 676 055 80

Polska

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

Portugal

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

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatri Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v <{MM/RRRR}>.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Typy bezpečnostnej injekčnej striekačky

K dispozícii sú dva typy bezpečnostných injekčných striekačiek používaných pre Arixtru, ktoré sú vytvorené tak, aby vás chránili pred poranením sa ihlou po použití injekčnej striekačky. Jeden typ injekčnej striekačky má **automatický** ochranný systém ihly a druhý typ má **manuálny** ochranný systém ihly.

Časti injekčných striekačiek:

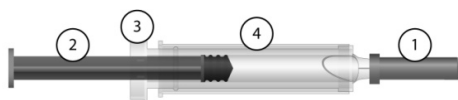
- ① Ochranný kryt ihly
- ② Piest
- ③ Úchytka
- ④ Bezpečnostné puzdro

Obrázok 1. Injekčná striekačka s **automatickým** ochranným systémom ihly

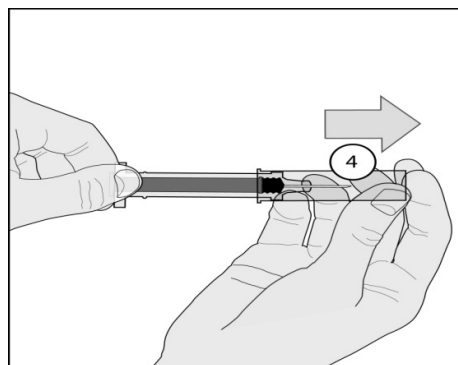


Injekčná striekačka s **manuálnym** ochranným systémom ihly

Obrázok 2. Injekčná striekačka s **manuálnym** ochranným systémom ihly



Obrázok 3. Injekčná striekačka s **manuálnym** ochranným systémom ihly so znázornením posunutia bezpečnostného puzdra ponad ihlu **PO POUŽITÍ**



PRESNÝ NÁVOD NA POUŽITIE ARIXTRY

Návod na použitie

Tento návod platí pre oba typy injekčných striekačiek (s automatickým a manuálnym ochranným systémom ihly). Odlišný pokyn týkajúci sa injekčnej striekačky je jasne uvedený.

1. Dôkladne si umyte ruky mydlom a vodou a osušte si ich uterákom.

2. Vyberte injekčnú striekačku zo škatule a skontrolujte:

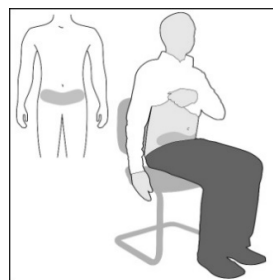
- či neuplynul dátum expirácie
- či je roztok číry a bezfarebný a neobsahuje častice
- či injekčná striekačka nie je otvorená alebo poškodená

3. Pohodlne sa posadíte alebo si ľahnite.

Zvoľte si miesto v dolnej brušnej oblasti, minimálne 5 cm pod pupkom (obrázok A).

Každú injekciu aplikujte **striedavo do pravej a ľavej strany** dolnej brušnej oblasti. Toto pomôže znížiť nepríjemný pocit v mieste vpichu.

Ak aplikácia v dolnej brušnej oblasti nie je možná, poraďte sa so svojou zdravotnou sestrou alebo lekárom.



Obrázok A

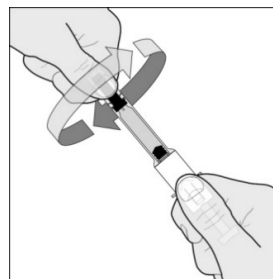
4. Miesto aplikácie injekcie očistite alkoholovým tampónom.

5. **Odstráňte ochranný kryt ihly** tak, že ju najskôr otočíte (obrázok B1) a potom vytiahnete priamočiaro v osi tela injekčnej striekačky (obrázok B2).

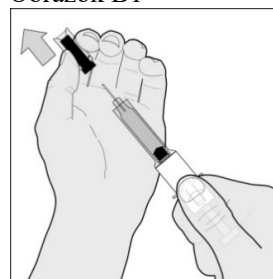
Ochranný kryt ihly vyhodíte.

Dôležité upozornenie

- Pred aplikáciou injekcie sa **nedotýkajte ihly** a zabráňte tomu, aby sa dotkla okolitého povrchu.
- Je normálne, ak v tejto injekčnej striekačke uvidíte malú vzduchovú bublinu. **Nesnažte sa odstrániť túto vzduchovú bublinu pred aplikáciou injekcie** - ak tak urobíte, môže vám uniknúť trochu lieku.



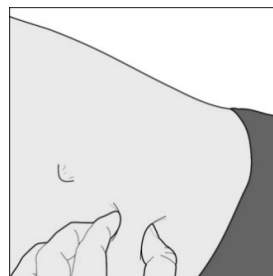
Obrázok B1



Obrázok B2

6. V mieste očistenej kože jemne vytvorte kožnú riasu.

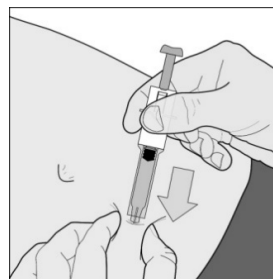
Počas celej aplikácie držte kožnú riasu medzi palcom a ukazovákom (obrázok C).



Obrázok C

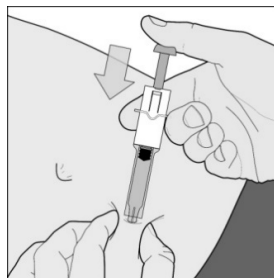
7. Pevne chytíte injekčnú striekačku za úchytku.

Do kožnej riasy vpichnete celú dĺžku ihly v priamom uhle (obrázok D).



Obrázok D

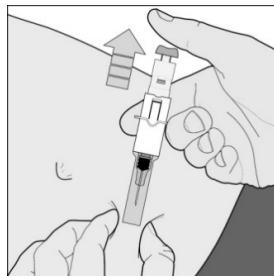
8. Vstreknite CELÝ obsah injekčnej striekačky zatlačením piesta dole, najviac ako sa dá (obrázok E).



Obrázok E

Injekčná striekačka s automatickým systémom

9. Uvoľnite piest, čím sa ihla automaticky vytiahne z kože a vráti do bezpečnostného puzdra, kde bude natrvalo zablokováná (obrázok F).



Obrázok F

Injekčná striekačka s manuálnym systémom

9. Po aplikácii injekcie uchopte injekčnú striekačku do jednej ruky tak, že ju chytíte za bezpečnostné puzdro, použite druhú ruku na chytenie úchytky a silno ju potiahnite dozadu. Týmto spôsobom odblokujete puzdro.

Posúvajte puzdro pozdĺž injekčnej striekačky dovtedy, kým sa v polohe nad ihlou nezablokuje. Je to znázornené na Obrázku 3 na začiatku tohto návodu.

Nelikvidujte použitú injekčnú striekačku domovým odpadom. Zlikvidujte ju podľa pokynov svojho lekára alebo lekárnik.

Písomná informácia pre používateľa

Arixtra 5 mg/0,4 ml injekčný roztok
Arixtra 7,5 mg/0,6 ml injekčný roztok
Arixtra 10 mg/0,8 ml injekčný roztok
sodná soľ fondaparínu

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. **Čo je Arixtra a na čo sa používa**
2. **Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Arixtru**
3. **Ako používať Arixtru**
4. **Možné vedľajšie účinky**
5. **Ako uchovávať Arixtru**
6. **Obsah balenia a ďalšie informácie**

1. Čo je Arixtra a na čo sa používa

Arixtra je liek, ktorý lieči alebo slúži na prevenciu vzniku krvných zrazenín v krvných cievach (*antitrombotikum*).

Arixtra obsahuje syntetickú látku nazývanú sodná soľ fondaparínu. Táto látka zabraňuje účinku zrážacieho faktora Xa („desať-A“) v krvi, a tým predchádza tvorbe nežiaducich krvných zrazenín (*trombov*) v krvných cievach.

Arixtra sa používa na liečbu dospelých s krvnými zrazeninami v krvných cievach dolných končatín (*hlboká žilová trombóza*) a/alebo v pľúcach (*pľúcna embólia*).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Arixtru

Nepoužívajte Arixtru:

- **ak ste alergický na sodnú soľ fondaparínu alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)**
- **ak zvyknete neprimerane krváčať**
- **ak máte bakteriálnu infekciu srdca**
- **ak máte ťažké ochorenie obličiek.**

→ **Povedzte svojmu lekárovi, ak sa domnievate, že sa vás niektoré z tohoto týka. Ak sa vás to týka, nesmiete Arixtru používať.**

Buďte zvlášť opatrný pri Arixtre:

Predtým, ako začnete používať Arixtru, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- **Ak ste v minulosti mali počas liečby heparínom alebo liekmi podobnými heparínu komplikácie spôsobujúce pokles počtu krvných doštičiek (heparínom navodená trombocytopénia)**

- **ak máte riziko nekontrolovaného krvácania (hemorágie)** zahŕňajúce:
 - žalúdočný vred
 - poruchy krvácania
 - nedávne krvácanie do mozgu (vnútrolebkové krvácanie)
 - nedávnu operáciu mozgu, miechy alebo oka
- **ak máte ťažké ochorenie pečene**
- **ak máte ochorenie obličiek**
- **ak máte 75 rokov alebo viac.**

→ Povedzte svojmu lekárovi, ak sa vás niektoré z tohoto týka.

Deti a dospievajúci

Arixtra sa neskúmala u detí a dospievajúcich do 17 rokov.

Iné lieky a Arixtra

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. To sa týka aj liekov, ktoré ste si kúpili bez lekárskeho predpisu. Niektoré iné lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým Arixtra účinkuje alebo ich účinok môže byť ovplyvnený Arixtrou.

Tehotenstvo a dojčenie

Arixtra má byť predpísaná tehotným ženám iba v nevyhnutných prípadoch. Dojčenie sa neodporúča počas liečby Arixtrou. Ak ste **tehotná** alebo **dojčíte**, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek.

Arixtra obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 23 mg sodíka v každej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Injekčná striekačka Arixtry obsahuje latex

Ochranný kryt ihly injekčnej striekačky obsahuje latex, ktorý môže vyvolať alergické reakcie u osôb citlivých na latex.

→ Ak ste alergický na latex, **povedzte to svojmu lekárovi** predtým, ako začnete liečbu Arixtrou.

3. Ako používať Arixtru

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Vaša telesná hmotnosť	Odporúčaná dávka
Pod 50 kg	5 mg jedenkrát denne
Medzi 50 kg a 100 kg	7,5 mg jedenkrát denne
Nad 100 kg	10 mg jedenkrát denne. Táto dávka môže byť znížená na 7,5 mg jedenkrát denne, ak máte stredne ťažké ochorenie obličiek.

Dávku si aplikujte injekčne každý deň približne v rovnakom čase.

Ako sa Arixtra podáva

- Arixtra sa podáva injekčne pod kožu (*subkutánne*) do kožnej riasy v dolnej brušnej oblasti. Injekčné striekačky sú naplnené presnou dávkou, ktorú potrebujete. K dispozícii sú odlišné injekčné striekačky pre 5 mg dávku, 7,5 mg dávku a 10 mg dávku. **Presný návod si pozrite na opačnej strane.**
- **Neaplikujte Arixtru do svalů.**

Ako dlho sa má Arixtra používať

V liečbe Arixtrou musíte pokračovať tak dlho, ako vám povedal váš lekár, pretože Arixtra predchádza vzniku závažného stavu.

Ak si vpichnete príliš veľa Arixtry

Skontaktujte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom čo najskôr ako je to možné, pretože je tu zvýšené riziko krvácania.

Ak zabudnete použiť Arixtru

- **Vpichnete si dávku hneď, ako si na to spomeniete. Nevpichujte si dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.**
- **Ak si nie ste istý čo robiť, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.**

Neprestaňte používať Arixtru bez konzultácie lekára

Ak ukončíte liečbu predtým, ako vám povedal váš lekár, krvná zrazenina nemusí byť riadne vyliečená a môžete taktiež riskovať vytvorenie novej krvnej zrazeniny v žilách dolných končatín alebo pľúc.

Predtým, ako ukončíte liečbu sa skontaktujte s vaším lekárom alebo lekárnikom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Zdravotné ťažkosti, na ktoré si musíte dávať pozor

Závažné alergické reakcie (anafylaxia): Tieto sú veľmi zriedkavé u osôb (menej ako 1 z 10 000), ktoré užívajú Arixtru. Medzi ich prejavy patria:

- opuch, ktorý niekedy postihuje tvár alebo ústa (*angioedém*), čo spôsobuje ťažkosti s prehĺtaním alebo s dýchaním
- kolaps.

➔ Ak sa u vás vyskytnú tieto príznaky, **ihneď sa skontaktujte s lekárom. Arixtru prestaňte užívať.**

Časté vedľajšie účinky

Tieto môžu postihovať **viac ako 1 zo 100 osôb** liečených Arixtrou.

- **krvácanie** (napríklad z operačného poľa, z existujúceho žalúdočného vreda, krvácanie z nosa, z dŕasien, krv v moči, vykašliavanie krvi, krvácanie z očí, krvácanie v kĺbových štrbinách, vnútromaternicové krvácanie)
- **lokalizované hromadenie krvi** (v ľubovoľnom orgáne/telesnom tkanive)
- **anémia** (zníženie počtu červených krviniek)
- **modriny.**

Menej časté vedľajšie účinky

Tieto môžu postihovať **menej ako 1 zo 100 osôb** liečených Arixtrou.

- opuch (*edém*)
- bolesť hlavy
- bolesť
- bolesť na hrudníku
- dýchavičnosť
- vyrážka alebo svrbivá koža
- presakovanie z operačného poľa rany
- horúčka
- pocit na vracanie alebo vracanie (*nauzea* alebo *dávenie*)

- zníženie alebo zvýšenie počtu krvných doštičiek (krvné bunky potrebné na zrážanie krvi)
- zvýšenie niektorých chemických látok (*enzýmov*) produkovaných pečeňou.

Zriedkavé vedľajšie účinky

Tieto môžu postihovať **menej ako 1 z 1 000 osôb** liečených Arixtrou.

- alergická reakcia (vrátane svrbenia, opuchu, vyrážky)
- vnútorné krvácanie do mozgu, do pečene alebo do brucha
- úzkosť alebo zmätenosť
- mdloba alebo závrat, nízky krvný tlak
- ospalosť alebo únava
- návaly horúčavy
- kašeľ
- bolesť a opuch v mieste podania injekcie
- infekcia rany
- vzostup množstva nebielkovinového dusíka v krvi
- bolesť nôh alebo bolesť brucha
- porucha trávenia
- hnačka alebo zápcha
- vzostup bilirubínu (látka produkovaná pečeňou) v krvi
- pokles draslíka v krvi
- bolesť v oblasti hornej časti žalúdka alebo pálenie záhy.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Arixtru

- Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Uchovávajte pri teplote do 25 °C. Neuchovávajte v mrazničke.
- Arixtra sa nemusí uchovávať v chladničke.

Nepoužívajte tento liek:

- po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku a na škatuli
- ak spozorujete akékoľvek tuhé čiastočky v roztoku alebo ak má roztok zmenenú farbu
- ak spozorujete, že injekčná striekačka je poškodená
- ak ste otvorili injekčnú striekačku a nepoužijete ju ihneď.

Likvidácia injekčných striekačiek:

Nelikvidujte lieky alebo injekčné striekačky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Arixtra obsahuje

Liečivo je:

- 5 mg sodnej soli fondaparínu v 0,4 ml injekčnom roztoku
- 7,5 mg sodnej soli fondaparínu v 0,6 ml injekčnom roztoku
- 10 mg sodnej soli fondaparínu v 0,8 ml injekčnom roztoku

Ďalšie zložky sú chlorid sodný, voda na injekciu a kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný na upravenie pH (pozri časť 2).

Arixtra neobsahuje žiadne prípravky zo zvierat.

Ako vyzerá Arixtra a obsah balenia

Arixtra je číry a bezfarebný až slabožltý injekčný roztok. Dodáva sa v naplnenej injekčnej striekačke vybavenej zabezpečovacím systémom, ktorý slúži na prevenciu poranenia sa ihlou po použití injekčnej striekačky.

Dodáva sa v baleniach, ktoré obsahujú 2, 7, 10 a 20 naplnených injekčných striekačiek (na trh nemusia byť uvedené nie všetky veľkosti balenia).

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

Viatis Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Írsko.

Výrobca:

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

Viatis Germany GmbH, Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Höhe, Benzstrasse 1, 61352 Bad Homburg v. d. Höhe, Nemecko.

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Виатрис ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatis ApS

Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan Healthcare BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

España

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

France

Viatri Santé
Tél: + 33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Viatri Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatri SIA
Tel: +371 676 055 80

Polska

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

Portugal

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

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatri Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v <{MM/RRRR}>.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Typy bezpečnostnej injekčnej striekačky

K dispozícii sú dva typy bezpečnostných injekčných striekačiek používaných pre Arixtru, ktoré sú vytvorené tak, aby vás chránili pred poranením sa ihlou po použití injekčnej striekačky. Jeden typ injekčnej striekačky má **automatický** ochranný systém ihly a druhý typ má **manuálny** ochranný systém ihly.

Časti injekčných striekačiek:

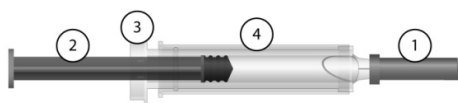
- ① Ochranný kryt ihly
- ② Piest
- ③ Úchytka
- ④ Bezpečnostné puzdro

Obrázok 1. Injekčná striekačka s **automatickým** ochranným systémom ihly

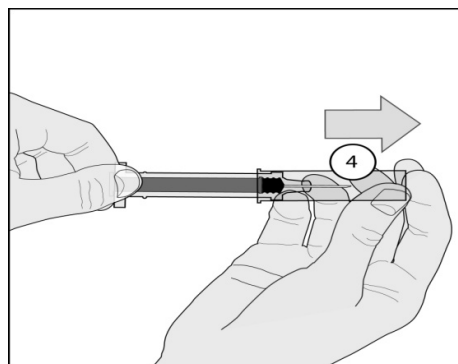


Injekčná striekačka s **manuálnym** ochranným systémom ihly

Obrázok 2. Injekčná striekačka s **manuálnym** ochranným systémom ihly



Obrázok 3. Injekčná striekačka s **manuálnym** ochranným systémom ihly so znázornením posunutia bezpečnostného puzdra ponad ihlu **PO POUŽITÍ**



PRESNÝ NÁVOD NA POUŽITIE ARIXTRY

Návod na použitie

Tento návod platí pre oba typy injekčných striekačiek (s automatickým a manuálnym ochranným systémom ihly). Odlišný pokyn týkajúci sa injekčnej striekačky je jasne uvedený.

1. Dôkladne si umyte ruky mydlom a vodou a osušte si ich uterákom.

2. Vyberte injekčnú striekačku zo škatule a skontrolujte:

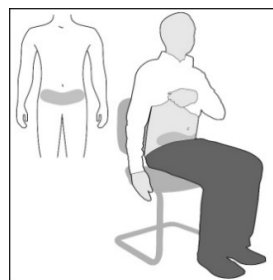
- či neuplynul dátum expirácie
- či je roztok číry a bezfarebný až slabozltý a neobsahuje častice
- či injekčná striekačka nie je otvorená alebo poškodená

3. Pohodlne sa posad'ite alebo si ľahnite.

Zvoľte si miesto v dolnej brušnej oblasti, minimálne 5 cm pod pupkom (obrázok A).

Každú injekciu aplikujte **striedavo do pravej a ľavej strany** dolnej brušnej oblasti. Toto pomôže znížiť nepríjemný pocit v mieste vpichu.

Ak aplikácia v dolnej brušnej oblasti nie je možná, poraďte sa so svojou zdravotnou sestrou alebo lekárom.



Obrázok A

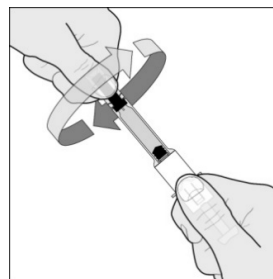
4. Miesto aplikácie injekcie očistite alkoholovým tampónom.

5. **Odstráňte ochranný kryt ihly** tak, že ju najskôr otočíte (obrázok B1) a potom vytiahnete priamočiary v osi tela injekčnej striekačky (obrázok B2).

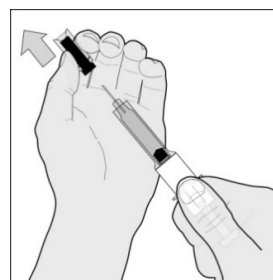
Ochranný kryt ihly vyhod'ite.

Dôležité upozornenie

- Pred aplikáciou injekcie sa **nedotýkajte ihly** a zabráňte tomu, aby sa dotkla okolitého povrchu.
- Je normálne, ak v tejto injekčnej striekačke uvidíte malú vzduchovú bublinu. **Nesnažte sa odstrániť túto vzduchovú bublinu pred aplikáciou injekcie** - ak tak urobíte, môže vám uniknúť trochu lieku.



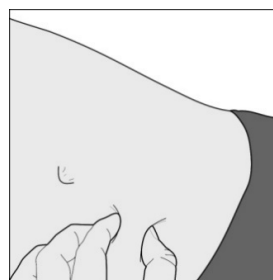
Obrázok B1



Obrázok B2

6. V mieste očistenej kože jemne vytvorte kožnú riasu.

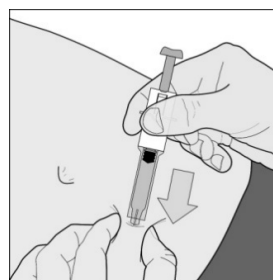
Počas celej aplikácie držte kožnú riasu medzi palcom a ukazovákom (obrázok C).



Obrázok C

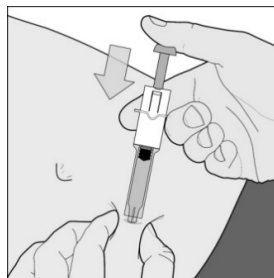
7. Pevne chyt'ite injekčnú striekačku za úchytku.

Do kožnej riasy vpichnete celú dĺžku ihly v priamom uhle (obrázok D).



Obrázok D

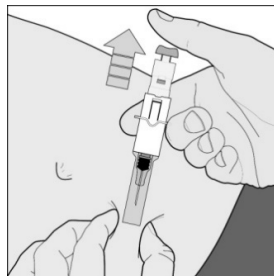
8. Vstreknite CELÝ obsah injekčnej striekačky zatlačením piesta dole, najviac ako sa dá (obrázok E).



Obrázok E

Injekčná striekačka s automatickým systémom

9. Uvoľnite piest, čím sa ihla automaticky vytiahne z kože a vráti do bezpečnostného puzdra, kde bude natrvalo zablokováná (obrázok F).



Obrázok F

Injekčná striekačka s manuálnym systémom

9. Po aplikácii injekcie uchopte injekčnú striekačku do jednej ruky tak, že ju chytíte za bezpečnostné puzdro, použite druhú ruku na chytenie úchytky a silno ju potiahnite dozadu. Týmto spôsobom odblokujete puzdro.

Posúvajte puzdro pozdĺž injekčnej striekačky dovtedy, kým sa v polohe nad ihlou nezablokuje. Je to znázornené na Obrázku 3 na začiatku tohto návodu.

Nelikvidujte použitú injekčnú striekačku domovým odpadom. Zlikvidujte ju podľa pokynov svojho lekára alebo lekárnika.