

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml raztopina za injiciranje, napolnjena injekcijska brizga

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga (0,3 ml) vsebuje 1,5 mg natrijevega fondaparinuksata.

Pomožne snovi z znanim učinkom: vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni brez natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje.

Raztopina je bistra in brezbarvna tekočina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Preprečevanje venskih trombemboličnih dogodkov (VTE) pri odraslih po velikih ortopedskih kirurških posegih na spodnjih okončinah, kot so operacije zloma kolka, velike operacije kolen ali operacija zamenjave kolka.

Preprečevanje venskih trombemboličnih dogodkov (VTE) po kirurških posegih v trebušni votlini pri odraslih, pri katerih obstaja povečano tveganje za pojav trombemboličnih zapletov, npr. bolniki po resekciji tumorja v trebušni votlini (glejte poglavje 5.1).

Preprečevanje venskih trombemboličnih dogodkov (VTE) pri odraslih internističnih bolnikih, za katere sodimo, da pri njih obstaja velika nevarnost VTE in ki so imobilizirani zaradi akutne bolezni, na primer srčne insuficience in/ali akutnih respiracijskih bolezni in/ali akutnih okužb ali vnetnih bolezni.

Zdravljenje akutne simptomatske spontane povrhnje venske tromboze spodnjih udov brez sočasne globoke venske tromboze pri odraslih (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Bolniki z večjimi ortopedskimi ali abdominalnimi operacijami.

Priporočeni odmerek fondaparinuksa je 2,5 mg enkrat na dan, daje se ga po operaciji s subkutano injekcijo.

Začetni odmerek se mora dati 6 ur po zaključku operacije pod pogojem, da je dosežena hemostaza. Zdravljenje se mora nadaljevati, dokler se ne zmanjša tveganje za vensko trombembolijo, ponavadi dokler se bolnik spet ne giblje, najmanj 5 do 9 dni po operaciji. Izkušnje kažejo, da traja pri bolnikih po operaciji zloma kolka tveganje za VTE več kot 9 dni po operaciji. Pri teh bolnikih se mora upoštevati podaljšano profilakso s fondaparinuksom vse do 24 dodatnih dni (glejte poglavje 5.1).

Internistični bolniki, pri katerih obstaja velika nevarnost trombemboličnih zapletov na podlagi individualne ocene tveganja

Priporočeni odmerek fondaparinuksa je 2,5 mg enkrat na dan s subkutano injekcijo. Zdravljenje bolnikov v trajanju od 6-14 dni je bilo klinično preučeno (glejte poglavje 5.1).

Zdravljenje povrhnje venske tromboze

Priporočeni odmerek fondaparinuksa je 2,5 mg enkrat na dan, injiciran subkutano. Bolniki, primerni za zdravljenje z 2,5 mg fondaparinuksa so tisti, ki imajo akutno, simptomatsko, izolirano spontano povrhnjo vensko trombozo spodnjih udov, dolgo vsaj 5 cm in potrjeno z ultrazvočnim pregledom ali drugimi objektivnimi metodami. Zdravljenje se mora začeti čim prej po postavitvi diagnoze in izključitvi sočasne globoke venske tromboze ali povrhnje venske tromboze, ki je bližje kot 3 cm od safeno-femoralnega spoja. Zdravljenje se mora nadaljevati vsaj 30 dni in do največ 45 dni pri bolnikih z velikim tveganjem trombemboličnih zapletov (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Bolnikom se lahko svetuje, da si sami injicirajo zdravilo, če se presodi, da so pripravljeni in sposobni za to. V tem primeru mora zdravnik dati natančna navodila za samoinjiciranje.

- *Bolniki, ki morajo na operacijo ali drug invaziven poseg*
Bolniki s povrhnjo vensko trombozo, ki morajo na operacijo ali drug invaziven poseg, naj bi po možnosti ne dobili fondaparinuksa 24 ur pred operacijo. Fondaparinuks je mogoče znova začeti uporabljati najmanj 6 ur po operaciji, če je dosežena hemostaza.

Posebne skupine bolnikov

Pri bolnikih z operacijami, starih ≥ 75 let in/ali težkih < 50 kg in/ali z ledvično okvaro s kreatininskim očistkom v razponu od 20 do 50 ml/min, se je treba strogo držati pravilnega časa prve injekcije fondaparinuksa.

Prve injekcije fondaparinuksa se ne sme dati prej kot 6 ur po zaključku operacije. Injekcije se ne sme dati, če ni bila dosežena hemostaza (glejte poglavje 4.4).

Ledvična okvara

- *Preprečevanje VTE* - Fondaparinuksa se ne sme uporabljati pri bolnikih, ki imajo kreatininski očistek < 20 ml/min (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih s kreatininskim očistkom med 20 in 50 ml/min je treba odmerek zmanjšati na 1,5 mg enkrat na dan (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pri bolnikih z blago okvaro ledvic (kreatininski očistek > 50 ml/min) odmerka ni treba prilagajati.
- *Zdravljenje povrhnje venske tromboze* - Fondaparinuksa se ne sme uporabljati pri bolnikih z očistkom kreatinina < 20 ml/min (glejte poglavje 4.3). Bolnikom z očistkom kreatinina od 20 do 50 ml/min je treba odmerek zmanjšati na 1,5 mg enkrat na dan (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Bolnikom z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina > 50 ml/min) odmerka ni treba zmanjšati. Varnost in učinkovitost odmerka 1,5 mg nista raziskani (glejte poglavje 4.4).

Jetrna okvara

- *Preprečevanje VTE* - Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je treba fondaparinuks uporabljati previdno, saj študije pri tej skupini bolnikov niso bile izvedene (glejte poglavji 4.4 in 5.2).
- *Zdravljenje povrhnje venske tromboze* - Varnost in učinkovitost fondaparinuksa pri bolnikih s hudo okvaro jeter nista raziskani, zato ga pri takšnih bolnikih ni priporočljivo uporabljati (glejte poglavje 4.4).

Otroci - Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba fondaparinuksa pri otrocih, mlajših od 17 let, ni priporočljiva.

Majhna telesna masa

- *Preprečevanje VTE* – Bolniki s telesno maso < 50 kg imajo povečano tveganje za krvavitev. Izločanje fondaparinuksa se zmanjšuje s telesno maso. Fondaparinuks moramo pri teh bolnikih uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).
- *Zdravljenje povrhnje venske tromboze* - Varnost in učinkovitost fondaparinuksa pri bolnikih s telesno maso manj kot 50 kg nista raziskani, zato ga pri takšnih bolnikih ni priporočljivo uporabljati (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Fondaparinuks se injicira globoko pod kožo, medtem ko bolnik leži. Mesto injiciranja je treba izmenjavati med levo in desno anterolateralno in levo in desno posterolateralno stranjo trebušne stene. Da se prepreči izgubo zdravila, pri uporabi napolnjene injekcijske brizge pred injiciranjem ne odstranjujte zračnih mehurčkov. Iglo je treba uvesti po celi dolžini navpično v kožno gubo, ki se jo drži s palcem in kazalcem; kožno gubo se mora držati ves čas injiciranja.

Za dodatna navodila za uporabo in ravnanje z zdravilom ter odstranjevanje glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Sveža klinično pomembna krvavitev.
- Akutni bakterijski endokarditis.
- Huda ledvična okvara, opredeljena s kreatininskim očistkom < 20 ml/min.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Fondaparinuks je namenjen samo za subkutano uporabo. Ne injicirajte ga intramuskularno.

Krvavitev

Fondaparinuks moramo uporabljati previdno pri bolnikih s povečanim tveganjem za krvavitev, kot so bolniki s prirojenimi ali pridobljenimi motnjami strjevanja krvi (npr. število trombocitov < 50.000/mm³), bolniki z aktivno ulcerativno gastrointestinalno boleznijo, bolniki po nedavni intrakranialni krvavitvi, bolniki, ki so bili pred kratkim operirani na možganih, hrbtenici ali očeh, in zgoraj navedene posebne skupine bolnikov.

- *Za preprečevanje VTE* - Sočasno s fondaparinuksom ne smemo uporabljati učinkovin, ki lahko povečajo tveganje za krvavitev. Med te učinkovine spadajo dezirudin, fibrinolitичne učinkovine, antagonisti receptorjev GP IIb/IIIa, heparin, heparinoidi ali nizkomolekularni heparin (LMWH). Kadar so nujni, moramo uvesti sočasno terapijo z antagonisti vitamina K, skladno s podatki v poglavju 4.5. Druga antitrombotična zdravila (acetilsalicilna kislina, dipiridamol, sulfpirazon, tiklopidin ali klopidoogrel) in NSAID moramo uporabljati previdno. Če je sočasna uporaba nujna, je potreben skrben nadzor.
- *Za zdravljenje povrhnje venske tromboze* - Fondaparinuks je treba previdno uporabljati pri bolnikih, sočasno zdravljenih z drugimi zdravili, ki povečujejo tveganje krvavitve.

Bolniki s povrhnjo vensko trombozo

Pred začetkom zdravljenja s fondaparinuksom je treba s kompresijskim ultrazvokom ali drugimi objektivnimi metodami potrditi, da je povrhnja venska tromboza več kot 3 cm daleč od safeno-femoralnega spoja in da ni sočasne globoke venske tromboze. O uporabi 2,5 mg fondaparinuksa pri bolnikih s povrhnjo vensko trombozo, ki imajo sočasno globoko vensko trombozo ali imajo povrhnjo vensko trombozo manj kot 3 cm od safeno-femoralnega spoja, ni podatkov (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

Varnost in učinkovitost 2,5 mg fondaparinuksa nista raziskani v naslednjih skupinah: pri bolnikih s povrhnjo vensko trombozo, nastalo po skleroterapiji ali kot zaplet intravenske linije, bolnikih z

anamnezo povrhnje venske tromboze v preteklih 3 mesecih, bolnikov z anamnezo venske tromboembolične bolezni v preteklih 6 mesecih in bolnikov z aktivnim rakom (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

Spinalna / Epiduralna anestezija

Pri bolnikih z večjimi ortopedskimi operacijami epiduralnih ali spinalnih hematomov, ki lahko povzročijo dolgotrajno ali trajno paralizo, pri sočasni uporabi fondaparinuksa in spinalne/epiduralne anestezije ali spinalne punkcije ne moremo izključiti. Tveganje za te redke dogodke je lahko večje pri pooperativni uporabi stalnih epiduralnih katetrov ali sočasni uporabi drugih zdravil, ki vplivajo na hemostazo.

Starejši bolniki

Pri skupini starejših bolnikov je povečano tveganje za krvavitve. Ledvična funkcija s starostjo na splošno upada, zato je lahko pri starejših bolnikih zmanjšano izločanje in povečana izpostavljenost fondaparinuksu (glejte poglavje 5.2). Pri starejših bolnikih moramo fondaparinuks uporabljati previdno (glejte poglavje 4.2).

Majhna telesna masa

- *Preprečevanje VTE* - Bolniki s telesno maso < 50 kg imajo povečano tveganje za krvavitve. Izločanje fondaparinuksa se zmanjšuje s telesno maso. Fondaparinuks moramo pri teh bolnikih uporabljati previdno (glejte poglavje 4.2).
- *Zdravljenje povrhnje venske tromboze* - Kliničnih podatkov o uporabi fondaparinuksa za zdravljenje povrhnje venske tromboze pri bolnikih s telesno maso manj kot 50 kg ni. Zato fondaparinuks ni priporočljiv za zdravljenje povrhnje venske tromboze pri takšnih bolnikih (glejte poglavje 4.2).

Ledvična okvara

- *Preprečevanje VTE* - Znano je, da se fondaparinuks izloča predvsem preko ledvic. Pri bolnikih s kreatininskim očistkom < 50 ml/min obstaja povečano tveganje za krvavitve ter VTE in jih moramo obravnavati previdno (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2). Pri bolnikih s kreatininskim očistkom, manjšim od 30 ml/min, so na voljo le omejeni klinični podatki.
- *Zdravljenje povrhnje venske tromboze* - Fondaparinuksa se ne sme uporabljati pri bolnikih z očistkom kreatinina < 20 ml/min (glejte poglavje 4.3). Bolnikom z očistkom kreatinina od 20 do 50 ml/min je treba odmerek zmanjšati na 1,5 mg enkrat na dan (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Varnost in učinkovitost odmerka 1,5 mg nista raziskani.

Huda jetrna okvara

- *Preprečevanje VTE* - Prilagajanje odmerka ni potrebno. Vendar pa moramo uporabo fondaparinuksa skrbno obravnavati, ker obstaja pri bolnikih s hudimi jetrnimi okvarami povečano tveganje za krvavitve zaradi pomanjkanja faktorjev koagulacije (glejte poglavje 4.2).
- *Zdravljenje povrhnje venske tromboze* - Kliničnih podatkov o uporabi fondaparinuksa za zdravljenje povrhnje venske tromboze pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni. Zato fondaparinuks ni priporočljiv za zdravljenje povrhnje venske tromboze pri takšnih bolnikih (glejte poglavje 4.2).

Bolniki s trombocitopenijo, povzročeno s heparinom (heparinska trombocitopenija)

Pri bolnikih, pri katerih se je kdaj pojavila heparinska trombocitopenija (HIT), je treba fondaparinuks uporabljati previdno. Učinkovitosti in varnosti fondaparinuksa pri bolnikih s HIT tipa II niso formalno proučevali. Fondaparinuks se ne veže na trombocitni faktor 4 in ponavadi ne reagira navzkrižno s serumom bolnikov s heparinsko trombocitopenijo (HIT) tipa II, vendar pa so bila pridobljena redka spontana poročila o HIT pri bolnikih, ki so se zdravili s fondaparinuksom.

Alergija na lateks

Ščitnik igle na napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje suho naravno gumo iz lateksa, ki lahko osebam, občutljivim na lateks, povzroči alergijsko reakcijo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Tveganje krvavitve se poveča pri sočasni uporabi fondaparinuksa in učinkovin, ki lahko povečajo tveganje za krvavitve (glejte poglavje 4.4).

Peroralni antikoagulant (varfarin), zaviralci trombocitov (acetilsalicilna kislina), NSAID (piroksikam) in digoksin niso vstopali v interakcije s farmakokinetiko fondaparinuksa. V študijah interakcij je bil odmerek fondaparinuksa (10 mg) večji od priporočenega odmerka za predloženo indikacijo. Fondaparinuks ni vplival niti na INR aktivnost varfarina, niti na čas krvavitve med zdravljenjem z acetilsalicilno kislino ali piroksikamom, niti na farmakokinetiko digoksina v stanju dinamičnega ravnovesja.

Nadaljevanje zdravljenja z drugimi antikoagulant

Če moramo nadaljevanje zdravljenja začeti s heparinom ali LMWH, je splošno pravilo, da se daje prvo injekcijo zdravila en dan po zadnji injekciji fondaparinuksa.

Če je potrebno nadaljevanje zdravljenja z antagonistom vitamina K, moramo zdravljenje s fondaparinuksom nadaljevati, dokler ni dosežena ciljna vrednost INR.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ustrezni podatki o uporabi fondaparinuksa pri nosečnicah niso na voljo. Zaradi omejene izpostavljenosti izsledki študij na živalih o vplivu na nosečnost, embrio-fetalni razvoj, porod in postnatalni razvoj niso zadostni. Fondaparinuksa nosečnicam ne smemo predpisovati, razen kadar je nedvoumno potrebno.

Dojenje

Fondaparinuks se pri podganah izloča v mleko, ni pa znano, ali se izloča tudi pri človeku. Med zdravljenjem s fondaparinuksom se dojenja ne priporoča. Vendar je peroralna absorpcija pri dojenčku le malo verjetna.

Plodnost

Na voljo ni podatkov o vplivu fondaparinuksa na plodnost pri človeku. Raziskave na živalih niso pokazale vpliva na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile izvedene.

4.8 Neželeni učinki

Najpogosteje poročani resni neželeni učinki v zvezi s fondaparinuksom so krvavitve (različna mesta krvavitev vključno z redkimi primeri intrakranialnih/intracerebralnih ali retroperitonealnih krvavitev) in anemija. Pri bolnikih, ki imajo povečano tveganje za krvavitve, moramo fondaparinuks uporabljati previdno. (glejte poglavje 4.4).

Varnost fondaparinuksa so ocenjevali pri:

- 3595 bolnikov po veliki ortopedski operaciji na spodnjih okončinah, ki so se zdravili do 9 dni (zdravilo Arixtra 1,5 mg/0,3 ml in zdravilo Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 327 bolnikov po operaciji zaradi zloma kolka, ki so po začetni enotedenski profilaksi prejeli zdravilo še 3 tedne (zdravilo Arixtra 1,5 mg/0,3 ml in zdravilo Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 1407 bolnikov po operaciji v trebušni votlini, ki so se zdravili do 9 dni (zdravilo Arixtra 1,5 mg/0,3 ml in zdravilo Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)

- 425 internističnih bolnikov s tveganjem trombemboličnih zapletov, ki so se zdravili do 14 dni (zdravilo Arixtra 1,5 mg/0,3 ml in zdravilo Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 10 057 bolnikov, ki so se zdravili zaradi akutnega koronarnega sindroma z nestabilno angino pectoris (UA – *unstable angina*) ali miokardnim infarktom brez dviga segmenta ST (NSTEMI – *non-ST segment elevation myocardial infarction*) (zdravilo Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 6036 bolnikov, ki so se zdravili zaradi akutnega koronarnega sindroma z miokardnim infarktom z dvigom segmenta ST (STEMI – *ST segment elevation myocardial infarction*) (zdravilo Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 2517 bolnikov, ki so se zdravili zaradi venske trombembolije in so prejeli fondaparinuks v povprečju 7 dni (zdravilo Arixtra 5 mg/0,4 ml, zdravilo Arixtra 7,5 mg/0,6 ml in zdravilo Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Te neželene učinke moramo interpretirati v povezavi s kirurškim in internističnim posegom. Profil neželenih učinkov, o katerem so poročali med programom akutnega koronarnega sindroma, je konsistenten z neželenimi učinki zdravila, ugotovljenimi pri preprečevanju VTE.

V nadaljevanju so navedeni neželeni učinki, razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$; $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$; $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\ 000$).

Razvrstitev po organskih sistemih (MedDRA)	pogosti ($\geq 1/100$; $< 1/10$)	občasni ($\geq 1/1000$; $< 1/100$)	redki ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1000$)
Infekcijske in parazitske bolezni			pooperacijska okužba rane
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija, pooperacijske krvavitve, krvavitve iz maternice in nožnice*, hemoptiza, hematurija, hematoma, krvavitve dlesni, purpura, epistaksa, gastrointestinalne krvavitve, hemartroza*, očesne krvavitve*, modrice*	trombocitopenija, trombocitemija, nepravilnosti trombocitov, motnje koagulacije	retroperitonealne krvavitve*, hepatične, intrakranialne/ intracerebralne krvavitve*
Bolezni imunskega sistema			alergijske reakcije (vključno z zelo redkimi poročili o angioedemu, anafilaktoidni/ anafilaktični reakciji)
Presnovne in prehranske motnje			hipokaliemija, zvišanje vrednosti neproteinskega dušika (Npn) ^{1*}
Bolezni živčevja		glavobol	anksioznost, zmedenost, omotica, somnolenca, vrtoglavica
Žilne bolezni			hipotenzija

Razvrstitev po organskih sistemih (MedDRA)	pogosti ($\geq 1/100$; $< 1/10$)	občasni ($\geq 1/1000$; $< 1/100$)	redki ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1000$)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		dispneja	kašelj
Bolezni prebavil		navzea, bruhanje	abdominalna bolečina, dispepsija, gastritis, konstipacija, driska
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		nenormalno delovanje jeter, zvišanje jetrnih encimov	bilirubinemija
Bolezni kože in podkožja		eritemski izpuščaj, srbenje	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		edem, periferni edem, bolečine, povišana telesna temperatura, bolečine v prsih, secerniranje iz rane	reakcija na mestu injiciranja, bolečine v nogah, utrujenost, zardevanje, sinkopa, vročinski valovi, genitalni edem

⁽¹⁾ Npn pomeni neproteinski dušik, kot na primer sečnina, sečna kislina, aminokisline, ipd.

* Neželeni učinki zdravila so se pojavili pri višjih odmerkih 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml in 10 mg/0,8 ml.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Odmerki fondaparinuksa, ki so večji od priporočene sheme odmerjanja, lahko povečajo tveganje za krvavitve. Antidot za fondaparinuks ni znan.

Preveliko odmerjanje, ki je povezano z zapleti krvavenja, zahteva prekinitev uporabe zdravila Arixtra in ugotavljanje osnovnega vzroka. Presoditi moramo o primerni terapiji, kot je kirurška hemostaza, nadomeščanje krvi, transfuzija sveže plazme in plazmafereza.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antitrombotične učinkovine

Oznaka ATC: B01AX05

Farmakodinamični učinki

Fondaparinuks je sintetični in selektivni zaviralec aktiviranega faktorja X (Xa). Antitrombotični učinek fondaparinuksa je rezultat selektivne inhibicije faktorja Xa preko antitrombina III (ATIII). S selektivno vezavo na ATIII fondaparinuks ojača (približno 300-krat) naravno nevtralizacijo Xa z ATIII. Nevtralizacija faktorja Xa prekine kaskado strjevanja krvi in zavre tako tvorbo trombina kot razvoj trombusa. Fondaparinuks ne deaktivira trombina (aktivirani faktor II) in nima učinka na trombocite.

V odmerku 2,5 mg fondaparinuks ne vpliva na rutinske koagulacijske teste v plazmi, kot so merjenje aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (aPTT), aktiviranega časa nastanka strdka (ACT) ali razmerja protrombinski čas (PT)/internacionalno normalizirano razmerje (INR), niti na čas krvavitve ali fibrinolitično aktivnost, vendar pa so bila pridobljena redka spontana poročila o podaljšanju aPTT.

Fondaparinuks ponavadi ne deluje navzkrižno s serumom bolnikov s heparinom inducirano trombocitopenijo (HIT). Vendar pa obstajajo redka spontana poročila o HIT pri bolnikih, zdravljenih s fondaparinuksom.

Klinične študije

Preprečevanje venskih trombemboličnih dogodkov (VTE) pri bolnikih po velikih ortopedskih operacijah spodnjih okončin, ki so se zdravili do 9 dni

Klinični program za fondaparinuks je bil zasnovan za dokazovanje učinkovitosti fondaparinuksa pri preprečevanju venskih trombemboličnih dogodkov (VTE), npr. proksimalne in distalne globoke venske tromboze (DVT) in pljučne embolije (PE), pri bolnikih po ortopedskih operacijah spodnjih okončin, kot je operacija zloma kolka, velike operacije kolen ali kirurška zamenjava kolka. Več kot 8.000 bolnikov (zlom kolka – 1.711, zamenjava kolka – 5.829, velike operacije kolen – 1.367) so proučevali v kontroliranih kliničnih preskušanjih II. in III. faze. Primerjali so profilakso s fondaparinuksom 2,5 mg enkrat na dan s pričetkom 6-8 ur po operaciji in enoksaparinom 40 mg enkrat na dan s pričetkom 12 ur pred operacijo ali 30 mg dvakrat na dan s pričetkom 12-24 ur po operaciji.

V zbirni analizi teh preskušanj je bila priporočena shema odmerjanja fondaparinuksa v primerjavi z enoksaparinom povezana s pomembnim zmanjšanjem (54 % [95 % IZ, 44 %; 63 %]) deleža VTE proučevano do 11 dni po operaciji, neodvisno od vrste izvedene operacije. Večino končnih dogodkov so diagnosticirali z vnaprej načrtovano venografijo in so obsegali pretežno distalno globoko vensko trombozo (DVT), vendar je bila tudi pogostnost proksimalne globoke venske tromboze (DVT) pomembno zmanjšana. Pogostnost simptomatskih venskih trombemboličnih dogodkov (VTE), vključno s pljučno embolijo (PE), se ni pomembno razlikovala med obema skupinama zdravil.

V preskušanjih fondaparinuksa v primerjavi s 40 mg enoksaparina enkrat na dan s pričetkom 12 ur pred operacijo so opazili v skupini bolnikov, ki je prejela fondaparinuks v priporočenem odmerku, 2,8 % velikih krvavitev v primerjavi z 2,6 % v skupini bolnikov z enoksaparinom.

Preprečevanje venskih trombemboličnih dogodkov (VTE) pri bolnikih po operaciji zloma kolka, ki so se po začetni enotedenski profilaksi zdravili še 24 dni

V naključnem dvojno slepem kliničnem preskušanju so 737 bolnikov zdravili s fondaparinuksom v odmerku 2,5 mg enkrat na dan 7 dni +/- 1 dan po operaciji zloma kolka. Na koncu tega obdobja, so 656 bolnikov naključno razporedili v skupini, ki sta prejela 2,5 mg fondaparinuksa enkrat na dan ali placebo, še dodatnih 21 +/- 2 dni. Fondaparinuks je dosegel pomembno zmanjšanje celokupnega deleža VTE v primerjavi s placebom [3 bolniki (1,4 %) vs 77 bolnikov (35 %)]. Večina (70/80) zabeleženih VTE dogodkov je bila venografsko odkritih primerov asimptomatske globoke venske tromboze (DVT). Fondaparinuks je prav tako omogočil pomembno zmanjšanje deleža simptomatskih venskih trombemboličnih dogodkov (DVT, in / ali PE) [1 (0,3 %) vs 9 (2,7 %) bolnikov] vključno z dvema primeroma PE s smrtnim izidom, o katerih so poročali v skupini s placebom. Velike krvavitve, vse na mestu kirurške rane in nobene s smrtnim izidom so opazili pri 8 bolnikih (2,4 %), ki so prejeli fondaparinuks 2,5 mg v primerjavi z 2 bolnikoma (0,6 %), ki sta prejela placebo.

Preprečevanje venskih trombemboličnih dogodkov (VTE) po kirurških posegih v trebušni votlini pri bolnikih, pri katerih obstaja povečano tveganje za pojav trombemboličnih zapletov, npr. bolniki po resekciji tumorja v trebušni votlini

V dvojno slepi klinični študiji je bilo 2.927 bolnikov randomiziranih tako, da so 7±2 dni prejeli bodisi fondaparinuks v odmerku 2,5 mg enkrat na dan bodisi 5.000 i.e. dalteparina enkrat na dan. Dalteparin so prejeli tudi pred operacijo (2.500 i.e.) in po operaciji (2.500 i.e.). Kirurški posegi so

bili v glavnem opravljeni na kolonu, rektumu, želodcu, jetrih ali žolčnih izvodilih ali pa je bila opravljena holecistektomija. 69 % bolnikov je bilo operiranih zaradi tumorja. V študijo niso bili vključeni bolniki pri katerih je bil opravljen kirurški poseg na sečilih (vse razen ledvic), ženskih spolovilih, žilah ali laparoskopski poseg.

Pri bolnikih, ki so v študiji prejeli fondaparinuks je bila pojavnost vseh VTE 4,6-odstotna (47/1.027), pri bolnikih, ki so prejeli dalteparin pa 6,1-odstotna (62/1.021): zmanjšano razmerje obolevnosti (odds ratio) [95 % IZ] = -25,8 % [-49,7 %, 9,5 %]. Razlika v odstotku pojavnosti vseh VTE med obema skupinama ni bila statistično pomembna. V glavnem je bila posledica redkejša asimptomatske distalne globoke venske tromboze (DVT). Pojavnost simptomatske globoke venske tromboze je bila v obeh skupinah podobna: pojavila se je pri 6 bolnikih (0,4 %), ki so prejeli fondaparinuks in 5 bolnikih (0,3 %), ki so prejeli dalteparin. V veliki podskupini bolnikov, ki so bili operirani zaradi tumorja (69 % vključenih bolnikov) je bila pojavnost VTE 4,7 % pri bolnikih, ki so prejeli fondaparinuks in 7,7 % pri bolnikih, ki so prejeli dalteparin.

Hujše krvavitve so se pojavile pri 3,4 % bolnikov, ki so prejeli fondaparinuks in pri 2,4 % bolnikov, ki so prejeli dalteparin.

Preprečevanje venskih tromboemboličnih dogodkov (VTE) pri internističnih bolnikih, pri katerih obstaja velika nevarnost tromboemboličnih zapletov zaradi omejene gibljivosti (imobilizacije) med akutno fazo bolezni

V randomiziranem dvojno slepem kliničnem preskusu so zdravili 839 bolnikov s fondaparinuksom v odmerku 2,5 mg enkrat na dan ali placebom 6 do 14 dni dolgo. V to študijo so vključili akutno bolne internistične bolnike, stare ≥ 60 let, za katere so pričakovali, da bodo morali ležati vsaj 4 dni dolgo, hospitalizirani pa so bili zaradi kongestivnega popuščanja srca razreda III/IV po NYHA in/ali akutne respiracijske bolezni in/ali akutne infekcijske ali vnetne bolezni. Fondaparinuks je signifikantno zmanjšal celotno incidenco VTE v primerjavi s placebom [18 bolnikov (5,6 %) proti 34 bolnikom (10,5 %)]. Večina dogodkov so bile asimptomatske distalne DVT. Fondaparinuks je tudi signifikantno zmanjšal pogostost pripisane smrtne PE [0 bolnikov (0,0 %) proti 5 bolnikom (1,2 %)]. Večje krvavitve so ugotovili v vsaki skupini pri 1 bolniku (0,2 %).

Zdravljenje bolnikov z akutno simptomatsko spontano povrhnjo vensko trombozo brez sočasne globoke venske tromboze (DVT)

Opravljen je bilo randomizirano, dvojno slepo klinično preskušanje (CALISTO), ki je zajelo 3002 bolnika z akutno, simptomatsko, izolirano spontano povrhnjo vensko trombozo spodnjih udov, dolgo vsaj 5 cm in potrjeno s kompresijskim ultrazvočnim pregledom. Bolniki niso bili vključeni, če so imeli sočasno globoko vensko trombozo ali povrhnjo vensko trombozo, ki je bila bližje kot 3 cm od safeno-femoralnega spoja. Bolniki so bili izključeni, če so imeli hudo okvaro jeter, hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min), majhno telesno maso (< 50 kg), aktivnega raka, simptomatsko pljučno embolijo ali nedavno anamnezo globoke venske tromboze/pljučne embolije (< 6 mesecev) ali povrhnje venske tromboze (< 90 dni) ali povrhnjo vensko trombozo, povezano s skleroterapijo ali kot zaplet intravenske linije, ali če so imeli veliko tveganje krvavitve.

Bolniki so bili za 45 dni randomizirani na prejemanje 2,5 mg fondaparinuksa enkrat na dan ali placeba, dodatno poleg elastičnih nogavic, analgetikov in/ali lokalnih nesteroidnih protivnetnih zdravil. Spremljanje se je nadaljevalo do 77. dneva. V študijski populaciji je bilo 64 % žensk, mediana starost je bila 58 let in 4,4 % je imelo očistek kreatinina < 50 ml/min.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil sestavljen dogodek simptomatske pljučne embolije, simptomatske globoke venske tromboze, simptomatskega razširjenja povrhnje venske tromboze, simptomatske ponovitve povrhnje venske tromboze ali smrti do 47. dneva. Delež tega opazovanega dogodka je bil med prejemniki 2,5 mg fondaparinuksa 0,9 % in med prejemniki placeba 5,9 %. Zmanjšanje je bilo statistično značilno; zmanjšanje relativnega tveganja: 85,2 %, 95 % IZ: 73,7 % do 91,7 % ($p < 0,001$). Pri bolnikih, ki so prejeli fondaparinuks, se je značilno zmanjšala tudi incidenca vsake posamezne komponente primarnega opazovanega dogodka: simptomatske pljučne embolije [0 (0 %) v primerjavi s 5 (0,3 %), $p = 0,031$], simptomatske globoke venske tromboze [3 (0,2 %) v primerjavi z 18 (1,2 %), zmanjšanje relativnega tveganja 83,4 % ($p < 0,001$)],

simptomatskega razširjenja povrhnje venske tromboze [4 (0,3 %) v primerjavi z 51 (3,4 %), zmanjšanje relativnega tveganja 92,2 % ($p < 0,001$)], simptomatske ponovitve povrhnje venske tromboze [5 (0,3 %) v primerjavi s 24 (1,6 %), zmanjšanje relativnega tveganja 79,2 % ($p < 0,001$)].

Deleži umrljivosti so bili majhni in so bili med terapevtskima skupinama podobni: v skupini, ki je prejela fondaparinuks, so zabeležili 2 smrti (0,1 %) in v skupini, ki je prejela placebo, 1 smrt (0,1 %).

Učinkovitost se je ohranila do 77. dneva in je bila konsistentna po vseh vnaprej opredeljenih podskupinah, vključno z bolniki, ki so imeli varikozne vene, in bolniki s povrhnjo vensko trombozo nižje od kolena.

Hujše krvavitve so se med zdravljenjem pojavile pri 1 bolniku (0,1 %), ki je prejemal fondaparinuks, in pri 1 bolniku (0,1 %), ki je prejemal placebo. Klinično pomembne krvavitve, ki niso bile hude, so se pojavile pri 5 bolnikih (0,3 %), ki so prejemali fondaparinuks, in pri 8 bolnikih (0,5 %), ki so prejemali placebo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po subkutani uporabi se fondaparinuks popolno in hitro absorbira (absolutna biološka uporabnost 100 %). Po enkratni subkutani injekciji 2,5 mg fondaparinuksa mladim zdravim osebam je največja koncentracija v plazmi (povprečna C_{max} = 0,34 mg/l) dosežena v 2 urah po odmerjanju. Polovična vrednost povprečne vrednosti C_{max} v plazmi je dosežena v 25 minutah po odmerjanju.

Pri zdravih starejših osebah je farmakokinetika fondaparinuksa po subkutani uporabi odmerkov od 2 do 8 mg linearna. Po odmerjanju enkrat na dan je stanje dinamičnega ravnovesja v plazmi doseženo po 3 do 4 dneh, z 1,3-kratnim povečanjem C_{max} in AUC.

Ocena povprečnih vrednosti (CV %) farmakokinetičnih parametrov za fondaparinuks v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih po kirurški zamenjavi kolka, ki so prejemali enkrat na dan 2,5 mg fondaparinuksa so: C_{max} (mg/l) – 0,39 (31 %), T_{max} (h) – 2,8 (18 %) in C_{min} (mg/l) – 0,14 (56 %). Pri bolnikih z zlomom kolka, povezanim z njihovo višjo starostjo, so plazemske koncentracije fondaparinuksa v stanju dinamičnega ravnovesja: C_{max} (mg/l) – 0,50 (32 %), C_{min} (mg/l) – 0,19 (58 %).

Porazdelitev

Volumen porazdelitve fondaparinuksa je majhen (7-11 litrov). *In vitro* se fondaparinuks v veliki meri in specifično veže na antitrombinski protein z deležem vezave, ki je v smislu odvisnosti od odmerka odvisna od koncentracije v plazmi (98,6 % do 97,0 % v razponu koncentracije od 0,5 do 2 mg/l). Fondaparinuks se ne veže pomembno na druge proteine plazme, vključno s faktorjem 4 (PF4).

Fondaparinuks se ne veže pomembno na proteine plazme, razen na ATIII, zato ni pričakovati medsebojnega delovanja z drugimi zdravili zaradi izpodrivanja z vezavnih mest na proteinih.

Biotransformacija

Čeprav ni v celoti ovrednotena, ni dokazov za presnovo fondaparinuksa in zlasti ne za tvorbo aktivnih metabolitov.

Fondaparinuks *in vitro* ne zavira CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ali CYP3A4). Zato ni pričakovati, da bi fondaparinuks medsebojno deloval z drugimi zdravili *in vivo* z zaviranjem metabolizma preko CYP.

Izločanje

Razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) je približno 17 ur pri zdravih mladih osebah in približno 21 ur pri zdravih starejših osebah. Fondaparinuks se izloča preko ledvic, 64 – 77 % v nespremenjeni obliki.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrični bolniki - Uporabe fondaparinuksa za preprečevanje VTE ali za zdravljenje povrhnje venske tromboze pri otrocih niso proučevali.

Starejši bolniki - Delovanje ledvic lahko s starostjo upada, zato je lahko pri starejših zmanjšana zmogljivost izločanja fondaparinuksa. Pri bolnikih, > 75 let z ortopedskimi operacijami, je ocenjeni očistek plazme 1,2 do 1,4-krat manjši kot pri bolnikih, < 65 let.

Okvara ledvic - V primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic (kreatininski očistek > 80 ml/min) je pri bolnikih z blago okvaro delovanja ledvic (kreatininski očistek 50 do 80 ml/min) plazemski očistek 1,2 do 1,4-krat manjši in v povprečju 2-krat manjši pri bolnikih z zmerno okvaro delovanja ledvic (kreatininski očistek 30 do 50 ml/min). Pri hudi okvari delovanja ledvic (kreatininski očistek < 30 ml/min), je plazemski očistek približno 5-krat manjši kot pri normalnem delovanju ledvic. Pripadajoče vrednosti končnega razpolovnega časa so 29 h pri zmerni okvari in 72 h pri bolnikih s hudo okvaro ledvic.

Spol - Po izenačenju glede na telesno maso razlik med spoloma niso opazili.

Rasa - Prospektivno farmakokinetičnih razlik med rasami niso raziskovali. Vendar raziskave z zdravimi osebami v Aziji (Japonci) niso razkrile drugačnega farmakokinetičnega profila, kot ga imajo zdravi Kavkazijci. Podobno niso opazili razlik v plazemskem očistku med temnopoltimi in kavkaškimi bolniki po ortopedskih operacijah.

Telesna masa - Plazemski očistek fondaparinuksa se povečuje s telesno maso (9 % povečanje na 10 kg).

Jetna okvara – Po enkratnem subkutanem odmerku fondaparinuksa se je pri osebah z zmerno okvaro jeter (kategorija B po Child-Pugh-u) skupna (to je vezanega in prostega) vrednost C_{max} in AUC zmanjšala, in sicer C_{max} za 22 %, AUC pa za 39 % v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem jeter. Nižje koncentracije fondaparinuksa v plazmi so pripisali manjši vezavi na ATIII zaradi nižjih koncentracij ATIII v plazmi pri osebah z okvaro jeter in zaradi tega večjemu ledvičnemu očistku fondaparinuksa. Posledično pričakujemo, da se pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter koncentracije prostega fondaparinuksa ne bodo spremenile in na osnovi farmakokinetike odmerka torej ni treba prilagajati.

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter farmakokinetike fondaparinuksa niso raziskovali (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Zaradi omejene izpostavljenosti so študije na živalih nezadostne za oceno toksičnega vpliva na sposobnost razmnoževanja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
voda za injekcije
klorovodikova
kislina
natrijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pod 25 °C. Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Injekcijska brizga (1 ml) iz stekla tipa I, s pritrjeno injekcijsko iglo G 27 x 12,7 mm in zaprta z batno zaporko iz bromobutilnega ali klorobutilnega elastomera.

Zdravilo Arixtra je na voljo v pakiranjih z 2, 7, 10 in 20 napolnjenih injekcijskih brizg. Na voljo sta dve vrsti injekcijskih brizg:

- injekcijska brizga z rumenim batom in samodejnim varnostnim sistemom.
- injekcijska brizga z rumenim batom in ročnim varnostnim sistemom.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Subkutano injekcijo se daje na enak način kot s klasično injekcijsko brizgo.

Parenteralne raztopine moramo pred uporabo pregledati na prisotnost delcev in spremembo barve. Napotki za samoinjiciranje so navedeni v navodilu za uporabo.

Arixtra napolnjene injekcijske brizge so opremljene s sistemom za zaščito igle. Ta varnostni sistem omogoča zaščito pred vbodom z iglo po injiciranju.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve pridobitve: 21. marec 2002

Datum zadnjega podaljšanja: 20. april 2007

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>

1. IME ZDRAVILA

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml raztopina za injiciranje, napolnjena injekcijska brizga

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga (0,5 ml) vsebuje 2,5 mg natrijevega fondaparinuksata.

Pomožne snovi z znanim učinkom: vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni brez natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje.

Raztopina je bistra in brezbarvna tekočina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Preprečevanje venskih trombemboličnih dogodkov (VTE) pri odraslih po velikih ortopedskih kirurških posegih na spodnjih okončinah, kot so operacije zloma kolka, velike operacije kolen ali operacija zamenjave kolka.

Preprečevanje venskih trombemboličnih dogodkov (VTE) po kirurških posegih v trebušni votlini pri odraslih, pri katerih obstaja povečano tveganje za pojav trombemboličnih zapletov, npr. bolniki po resekciji tumorja v trebušni votlini (glejte poglavje 5.1).

Preprečevanje venskih trombemboličnih dogodkov (VTE) pri odraslih internističnih bolnikih, za katere sodimo, da pri njih obstaja velika nevarnost VTE in ki so imobilizirani zaradi akutne bolezni, na primer srčne insuficience in/ali akutnih respiracijskih bolezni in/ali akutnih okužb ali vnetnih bolezni.

Zdravljenje nestabilne angine pectoris ali miokardnega infarkta brez dviga segmenta ST (UA/NSTEMI; "*unstable angina/non-ST segment elevation myocardial infarction*") pri odraslih, pri katerih ni indicirano urgentno (< 120 minut) invazivno zdravljenje (PCI) (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Zdravljenje miokardnega infarkta z dvigom segmenta ST (STEMI; "*ST segment elevation myocardial infarction*") pri odraslih, ki so prejeli trombolitik ali bolnikih, pri katerih v začetku ni bila izvedena druga oblika reperfuzijskega zdravljenja.

Zdravljenje akutne simptomatske spontane povrhnje venske tromboze spodnjih udov brez sočasne globoke venske tromboze (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Bolniki z večjimi ortopedskimi ali abdominalnimi operacijami.

Priporočeni odmerek fondaparinuksa je 2,5 mg enkrat na dan, daje se ga po operaciji s subkutano injekcijo.

Začetni odmerek se mora dati 6 ur po zaključku operacije pod pogojem, da je dosežena hemostaza.

Zdravljenje se mora nadaljevati, dokler se ne zmanjša tveganje za vensko tromboembolijo, ponavadi dokler se bolnik sept ne giblje, najmanj 5 do 9 dni po operaciji. Izkušnje kažejo, da traja pri bolnikih po operaciji zloma kolka tveganje za VTE več kot 9 dni po operaciji. Pri teh bolnikih se mora upoštevati podaljšano profilakso s fondaparinuksom vse do 24 dodatnih dni (glejte poglavje 5.1).

Internistični bolniki, pri katerih obstaja velika nevarnost tromboemboličnih zapletov na podlagi individualne ocene tveganja

Priporočeni odmerek fondaparinuksa je 2,5 mg enkrat na dan s subkutano injekcijo. Zdravljenje bolnikov v trajanju od 6-14 dni je bilo klinično preučeno (glejte poglavje 5.1).

Zdravljenje nestabilne angine pectoris/miokardnega infarkta brez dviga segmenta ST (UA/NSTEMI)

Priporočeni odmerek fondaparinuksa je 2,5 mg enkrat na dan v obliki subkutane injekcije. Zdravljenje je treba uvesti čimprej po postavitvi diagnoze. Zdravljenje lahko traja največ 8 dni ali do odpusta iz bolnišnice, če je bolnik odpuščen prej kot v 8 dneh.

Če bo pri bolniku opravljena perkutana koronarna intervencija (PCI, “*percutaneous coronary intervention*”), mora bolnik med PCI prejeti nefrakcionirani heparin (UFH, “*unfractionated heparin*”) v skladu s standardno prakso, pri čemer je treba upoštevati možno tveganje za pojav krvavitev, vključno s časom, ko je bolnik prejel zadnji odmerek fondaparinuksa (glejte poglavje 4.4). Klinik naj presodi o času ponovne uvedbe subkutane zdravljenja s fondaparinuksom po odstranitvi katetra. V ključnem kliničnem preskušanju UA/NSTEMI, zdravljenja s fondaparinuksom niso uvedli prej kot 2 uri po odstranitvi katetra.

Zdravljenje miokardnega infarkta z dvigom segmenta ST (STEMI)

Priporočeni odmerek fondaparinuksa je 2,5 mg enkrat na dan. Prvi odmerek fondaparinuksa mora bolnik prejeti intravensko, nadaljnje odmerke pa subkutano. Zdravljenje je treba uvesti čimprej po postavitvi diagnoze. Zdravljenje lahko traja največ 8 dni ali do odpusta iz bolnišnice, če je bolnik odpuščen prej kot v 8 dneh.

Če bo pri bolniku opravljena neprimarna PCI, mora bolnik med PCI prejeti nefrakcionirani heparin (UHF) v skladu s standardno prakso, pri čemer je treba upoštevati možno tveganje za pojav krvavitev, vključno s časom, ko je bolnik prejel zadnji odmerek fondaparinuksa (glejte poglavje 4.4). Klinik naj presodi o času ponovne uvedbe subkutane zdravljenja s fondaparinuksom po odstranitvi katetra. V ključnem kliničnem preskušanju STEMI, zdravljenja s fondaparinuksom niso uvedli prej kot 3 ure po odstranitvi katetra.

- *Bolniki pri katerih bo izveden obvod koronarne arterije (CABG)*
Pri bolnikih s STEMI ali UA/NSTEMI, pri katerih bo izveden obvod koronarne arterije (CABG, “*coronary artery bypass graft*”), bolnik fondaparinuksa ne sme prejeti 24 ur pred posegom. Zdravljenje s fondaparinuksom se lahko ponovno uvede šele 48 ur po operaciji.

Zdravljenje povrhnje venske tromboze

Priporočeni odmerek fondaparinuksa je 2,5 mg enkrat na dan, injiciran subkutano. Bolniki, primerni za zdravljenje z 2,5 mg fondaparinuksa so tisti, ki imajo akutno, simptomatsko, izolirano spontano povrhnjo vensko trombozo spodnjih udov, dolgo vsaj 5 cm in potrjeno z ultrazvočnim pregledom ali drugimi objektivnimi metodami. Zdravljenje se mora začeti čim prej po postavitvi diagnoze in izključitvi sočasne globoke venske tromboze ali povrhnje venske tromboze, ki je bližje kot 3 cm od safeno-femoralnega spoja. Zdravljenje se mora nadaljevati vsaj 30 dni in do največ 45 dni pri bolnikih z velikim tveganjem tromboemboličnih zapletov (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Bolnikom se lahko svetuje, da si sami injicirajo zdravilo, če se presodi, da so pripravljeni in sposobni za to. V tem primeru mora zdravnik dati natančna navodila za samoinjiciranje.

- *Bolniki, ki morajo na operacijo ali drug invaziven poseg*
Bolniki s povrhnjo vensko trombozo, ki morajo na operacijo ali drug invaziven poseg, naj bi po možnosti ne dobili fondaparinuksa 24 ur pred operacijo. Fondaparinuks je mogoče znova začeti uporabljati najmanj 6 ur po operaciji, če je dosežena hemostaza.

Posebne skupine bolnikov

Preprečevanje VTE po operaciji

Pri bolnikih z operacijami, starih ≥ 75 let in/ali težkih < 50 kg in/ali z ledvično okvaro s kreatininskim očistkom v razponu od 20 do 50 ml/min, se je treba strogo držati pravilnega časa prve injekcije fondaparinuksa.

Prve injekcije fondaparinuksa se ne sme dati prej kot 6 ur po zaključku operacije. Injekcije se ne sme dati, če ni bila dosežena hemostaza (glejte poglavje 4.4).

Ledvična okvara

- *Preprečevanje VTE* - Fondaparinuksa se ne sme uporabljati pri bolnikih, ki imajo kreatininski očistek < 20 ml/min (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih s kreatininskim očistkom med 20 in 50 ml/min je treba odmerek zmanjšati na 1,5 mg enkrat na dan (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pri bolnikih z blago okvaro ledvic (kreatininski očistek > 50 ml/min) odmerka ni treba prilagajati.
- *Zdravljenje UA/NSTEMI in STEMI* - Fondaparinuksa se ne sme uporabljati pri bolnikih s kreatininskim očistkom < 20 ml/min (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih s kreatininskim očistkom 20 ml/min odmerka ni treba prilagajati.
- *Zdravljenje povrhnje venske tromboze* - Fondaparinuksa se ne sme uporabljati pri bolnikih z očistkom kreatinina < 20 ml/min (glejte poglavje 4.3). Bolnikom z očistkom kreatinina od 20 do 50 ml/min je treba odmerek zmanjšati na 1,5 mg enkrat na dan (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Bolnikom z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina > 50 ml/min) odmerka ni treba zmanjšati. Varnost in učinkovitost odmerka 1,5 mg nista raziskani (glejte poglavje 4.4).

Jetna okvara

- *Preprečevanje VTE in zdravljenje UA/NSTEMI in STEMI* - Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je treba fondaparinuks uporabljati previdno, saj študije pri tej skupini bolnikov niso bile izvedene (glejte poglavji 4.4 in 5.2).
- *Zdravljenje povrhnje venske tromboze* - Varnost in učinkovitost fondaparinuksa pri bolnikih s hudo okvaro jeter nista raziskani, zato ga pri takšnih bolnikih ni priporočljivo uporabljati (glejte poglavje 4.4).

Otroci - Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba fondaparinuksa pri otrocih, mlajših od 17 let, ni priporočljiva.

Majhna telesna masa

- *Preprečevanje VTE in zdravljenje UA/NSTEMI in STEMI* - Bolniki s telesno maso < 50 kg imajo povečano tveganje za krvavitev. Izločanje fondaparinuksa se zmanjšuje s telesno maso. Fondaparinuks moramo pri teh bolnikih uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).
- *Zdravljenje povrhnje venske tromboze* - Varnost in učinkovitost fondaparinuksa pri bolnikih s telesno maso manj kot 50 kg nista raziskani, zato ga pri takšnih bolnikih ni priporočljivo uporabljati (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Subkutana uporaba

Fondaparinuks se injicira globoko pod kožo, medtem ko bolnik leži. Mesto injiciranja je treba izmenjavati med levo in desno anterolateralno in levo in desno posterolateralno stranjo trebušne stene. Da se prepreči izgubo zdravila, pri uporabi napolnjene injekcijske brizge pred injiciranjem ne odstranjujte zračnih mehurčkov. Iglo je treba uvesti po celi dolžini navpično v kožno gubo, ki se jo drži s palcem in kazalcem; kožno gubo se mora držati ves čas injiciranja.

- **Intravenska uporaba (le prvi odmerek pri bolnikih s STEMI)**
Pri intravenski aplikaciji je treba zdravilo aplicirati preko obstoječe intravenske linije, bodisi neposredno bodisi v manjšem volumnu 0,9 % fiziološke raztopine (25 ali 50 ml) v minibagu. Da bi preprečili izgubo zdravila, pri uporabi napolnjene injekcijske brizge, pred injiciranjem iz brizge ne odstranjajte zračnih mehurčkov. Po injiciranju morate intravensko linijo dobro sprati s fiziološko raztopino, da boste zanesljivo aplicirali celotno količino zdravila. Če zdravilo aplicirate preko minibaga, mora infuzija trajati od 1 do 2 minuti.

Za dodatna navodila za uporabo in ravnanje z zdravilom ter odstranjevanje glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Sveža klinično pomembna krvavitev.
- Akutni bakterijski endokarditis.
- Huda ledvična okvara, opredeljena s kreatininskim očistkom < 20 ml/min.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Fondaparinuksa se ne sme injicirati intramuskularno.

Krvavitev

Fondaparinuks moramo uporabljati previdno pri bolnikih s povečanim tveganjem za krvavitev, kot so bolniki s prirojenimi ali pridobljenimi motnjami strjevanja krvi (npr. število trombocitov < 50.000/mm³), bolniki z aktivno ulcerativno gastrointestinalno boleznijo, bolniki po nedavni intrakranialni krvavitvi, bolniki, ki so bili pred kratkim operirani na možganih, hrbtenici ali očeh, in zgoraj navedene posebne skupine bolnikov.

- **Pri preprečevanju VTE** - Sočasno s fondaparinuksom se ne sme uporabljati učinkovin, ki lahko povečajo tveganje za krvavitev. Med te učinkovine spadajo dezirudin, fibrinolitične učinkovine, antagonisti receptorjev GP IIb/IIIa, heparin, heparinoidi ali nizkomolekularni heparin (LMWH). Kadar so nujni, moramo uvesti sočasno terapijo z antagonisti vitamina K, skladno s podatki v poglavju 4.5. Druga antitrombotična zdravila (acetilsalicilna kislina, dipiridamol, sulfpirazon, tiklopidin ali klopidoogrel) in NSAID moramo uporabljati previdno. Če je sočasna uporaba nujna, je potreben skrben nadzor.
- **Pri zdravljenju UA/NSTEMI in STEMI**, je treba fondaparinuks uporabljati previdno pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z drugimi zdravili, ki povečajo tveganje za krvavitve (kot so zaviralci GPIIb/IIIa ali trombolitiki).

Za zdravljenje povrhnje venske tromboze - Fondaparinuks je treba previdno uporabljati pri bolnikih, sočasno zdravljenih z drugimi zdravili, ki povečujejo tveganje krvavitev.

PCI in tveganje za tromb vodilnega katetra

Pri bolnikih s STEMI, pri katerih bo opravljena primarna PCI, uporabe fondaparinuksa pred in med PCI ne priporočamo. Tudi pri ogroženih bolnikih z UA/NSTEMI, ki zahtevata urgentno revaskularizacijo, uporabe fondaparinuksa pred in med PCI ne priporočamo. To so bolniki z neodzivno ali ponavljajočo se angino pectoris, povezano z dinamično deviacijo segmenta ST, s srčnim popuščanjem, z življenjsko nevarnimi srčnimi aritmijami ali s hemodinamsko nestabilnostjo.

Pri bolnikih z nestabilno angino pectoris/NSTEMI in STEMI, pri katerih bo opravljena neprimarna PCI, med PCI ni priporočljivo uporabljati fondaparinuksa kot edinega anticoagulant, ker obstaja večje tveganje za pojav tromba na vodilnem katetru (glejte Klinične študije, poglavje 5.1). Zato je treba med neprimarno PCI uporabiti dodatni nefrakcionirani heparin v skladu s standardno prakso (glejte Odmerjanje v poglavju 4.2).

Bolniki s povrhnjo vensko trombozo

Pred začetkom zdravljenja s fondaparinuksom je treba s kompresijskim ultrazvokom ali drugimi objektivnimi metodami potrditi, da je povrhnja venska tromboza več kot 3 cm daleč od safeno-femoralnega spoja in da ni sočasne globoke venske tromboze. O uporabi 2,5 mg fondaparinuksa pri bolnikih s povrhnjo vensko trombozo, ki imajo sočasno globoko vensko trombozo ali imajo povrhnjo vensko trombozo manj kot 3 cm od safeno-femoralnega spoja, ni podatkov (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

Varnost in učinkovitost 2,5 mg fondaparinuksa nista raziskani v naslednjih skupinah: pri bolnikih s povrhnjo vensko trombozo, nastalo po skleroterapiji ali kot zaplet intravenske linije, bolnikih z anamnezo povrhnje venske tromboze v preteklih 3 mesecih, bolnikih z anamnezo venske tromboembolične bolezni v preteklih 6 mesecih in bolnikih z aktivnim rakom (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

Spinalna / Epiduralna anestezija

Pri bolnikih z večjimi ortopedskimi operacijami, epiduralnih ali spinalnih hematomov, ki lahko povzročijo dolgotrajno ali trajno paralizo, pri sočasni uporabi fondaparinuksa in spinalne/epiduralne anestezije ali spinalne punkcije ne moremo izključiti. Tveganje za te redke dogodke je lahko večje pri pooperativni uporabi stalnih epiduralnih katetrov ali sočasni uporabi drugih zdravil, ki vplivajo na hemostazo.

Starejši bolniki

Pri skupini starejših bolnikov je povečano tveganje za krvavitve. Ledvična funkcija s starostjo na splošno upada, zato je lahko pri starejših bolnikih zmanjšano izločanje in povečana izpostavljenost fondaparinuksu (glejte poglavje 5.2). Pri starejših bolnikih moramo fondaparinuks uporabljati previdno (glejte poglavje 4.2).

Majhna telesna masa

- *Preprečevanje VTE in zdravljenje UA/NSTEMI in STEMI* - Bolniki s telesno maso < 50 kg imajo povečano tveganje za krvavitve. Izločanje fondaparinuksa se zmanjšuje s telesno maso. Fondaparinuks moramo pri teh bolnikih uporabljati previdno (glejte poglavje 4.2).
- *Zdravljenje povrhnje venske tromboze* - Kliničnih podatkov o uporabi fondaparinuksa za zdravljenje povrhnje venske tromboze pri bolnikih s telesno maso manj kot 50 kg ni. Zato fondaparinuks ni priporočljiv za zdravljenje povrhnje venske tromboze pri takšnih bolnikih (glejte poglavje 4.2).

Ledvična okvara

Znano je, da se fondaparinuks izloča predvsem preko ledvic.

- *Preprečevanje VTE* - Pri bolnikih s kreatininskim očistkom < 50 ml/min obstaja povečano tveganje za krvavitve ter VTE in jih moramo obravnavati previdno (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2). Pri bolnikih s kreatininskim očistkom, manjšim od 30 ml/min, so na voljo le omejeni klinični podatki.
- *Zdravljenje UA/NSTEMI in STEMI* - Klinični podatki o uporabi fondaparinuksa v odmerku 2,5 mg enkrat na dan za zdravljenje UA/NSTEMI in STEMI pri bolnikih s kreatininskim očistkom med 20 in 30 ml/min so omejeni. Zdravnik mora zato presoditi, če korist zdravljenja upravičuje morebitno tveganje (glejte poglavji 4.2 in 4.3).
- *Zdravljenje povrhnje venske tromboze* - Fondaparinuksa se ne sme uporabljati pri bolnikih z očistkom kreatinina < 20 ml/min (glejte poglavje 4.3). Bolnikom z očistkom kreatinina od 20 do 50 ml/min je treba odmerek zmanjšati na 1,5 mg enkrat na dan (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Varnost in učinkovitost odmerka 1,5 mg nista raziskani.

Huda jetrna okvara

- *Preprečevanje VTE in zdravljenje UA/NSTEMI in STEMI* - Prilagajanje odmerka ni potrebno. Vendar pa moramo uporabo fondaparinuksa skrbno obravnavati, ker obstaja pri bolnikih s hudimi jetrnimi okvarami povečano tveganje za krvavitve zaradi pomanjkanja faktorjev koagulacije (glejte poglavje 4.2).
- *Zdravljenje povrhnje venske tromboze* - Kliničnih podatkov o uporabi fondaparinuksa za zdravljenje povrhnje venske tromboze pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni. Zato fondaparinuks ni priporočljiv za zdravljenje povrhnje venske tromboze pri takšnih bolnikih (glejte poglavje 4.2).

Bolniki s trombocitopenijo, povzročeno s heparinom (heparinska trombocitopenija)

Pri bolnikih, pri katerih se je kdaj pojavila heparinska trombocitopenija (HIT), je treba fondaparinuks uporabljati previdno. Učinkovitosti in varnosti fondaparinuksa pri bolnikih s HIT tipa II niso formalno proučevali. Fondaparinuks se ne veže na trombocitni faktor 4 in ponavadi ne reagira navzkrižno s serumi bolnikov s heparinsko trombocitopenijo (HIT) tipa II, vendar pa so bila pridobljena redka spontana poročila o HIT pri bolnikih, ki so se zdravili s fondaparinuksom.

Alergija na lateks

Ščitnik igle na napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje suho naravno gumo iz lateksa, ki lahko osebam, občutljivim na lateks, povzroči alergijsko reakcijo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Tveganje krvavitve se poveča pri sočasni uporabi fondaparinuksa in učinkovin, ki lahko povečajo tveganje za krvavitev (glejte poglavje 4.4).

Peroralni antikoagulant (varfarin), zaviralci trombocitov (acetilsalicilna kislina), NSAID (piroksikam) in digoksin niso vstopali v interakcije s farmakokinetiko fondaparinuksa. V študijah interakcij je bil odmerek fondaparinuksa (10 mg) večji od priporočenega odmerka za predloženo indikacijo. Fondaparinuks ni vplival niti na INR aktivnost varfarina, niti na čas krvavitve med zdravljenjem z acetilsalicilno kislino ali piroksikamom, niti na farmakokinetiko digoksina v stanju dinamičnega ravnovesja.

Nadaljevanje zdravljenja z drugimi antikoagulant

Če moramo nadaljevanje zdravljenja začeti s heparinom ali LMWH, je splošno pravilo, da se daje prvo injekcijo zdravila en dan po zadnji injekciji fondaparinuksa.

Če je potrebno nadaljevanje zdravljenja z antagonistom vitamina K, moramo zdravljenje s fondaparinuksom nadaljevati, dokler ni dosežena ciljna vrednost INR.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ustrezni podatki o uporabi fondaparinuksa pri nosečnicah niso na voljo. Zaradi omejene izpostavljenosti izsledki študij na živalih o vplivu na nosečnost, embrio-fetalni razvoj, porod in postnatalni razvoj niso zadostni. Fondaparinuksa nosečnicam ne smemo predpisovati, razen kadar je nedvoumno potrebno.

Dojenje

Fondaparinuks se pri podganah izloča v mleko, ni pa znano, ali se izloča tudi pri človeku. Med zdravljenjem s fondaparinuksom se dojenja ne priporoča. Vendar je peroralna absorpcija pri dojenčku le malo verjetna.

Plodnost

Na voljo ni podatkov o vplivu fondaparinuksa na plodnost pri človeku. Raziskave na živalih niso pokazale vpliva na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile izvedene.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejše poročani resni neželeni učinki v zvezi s fondaparinuksom so krvavitve (različna mesta krvavitev vključno z redkimi primeri intrakranialnih/intracerebralnih ali retroperitonealnih krvavitev) in anemija. Pri bolnikih, ki imajo povečano tveganje za krvavitve, moramo fondaparinuks uporabljati previdno. (glejte poglavje 4.4).

Varnost fondaparinuksa so ocenjevali pri:

- 3595 bolnikov po veliki ortopedski operaciji na spodnjih okončinah, ki so se zdravili do 9 dni (zdravilo Arixtra 1,5 mg/0,3 ml in zdravilo Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 327 bolnikov po operaciji zaradi zloma kolka, ki so po začetni enotedenski profilaksi prejeli zdravilo še 3 tedne (zdravilo Arixtra 1,5 mg/0,3 ml in zdravilo Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 1407 bolnikov po operaciji v trebušni votlini, ki so se zdravili do 9 dni (zdravilo Arixtra 1,5 mg/0,3 ml in zdravilo Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 425 internističnih bolnikov s tveganjem tromboemboličnih zapletov, ki so se zdravili do 14 dni (zdravilo Arixtra 1,5 mg/0,3 ml in zdravilo Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 10 057 bolnikov, ki so se zdravili zaradi akutnega koronarnega sindroma z nestabilno angino pectoris (UA – *unstable angina*) ali miokardnim infarktom brez dviga segmenta ST (NSTEMI – *non-ST segment elevation myocardial infarction*) (zdravilo Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 6036 bolnikov, ki so se zdravili zaradi akutnega koronarnega sindroma z miokardnim infarktom z dvigom segmenta ST (STEMI – *ST segment elevation myocardial infarction*) (zdravilo Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 2517 bolnikov, ki so se zdravili zaradi venske tromboembolije in so prejeli fondaparinuks v povprečju 7 dni (zdravilo Arixtra 5 mg/0,4 ml, zdravilo Arixtra 7,5 mg/0,6 ml in zdravilo Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Te neželene učinke moramo interpretirati v povezavi s kirurškim in internističnim posegom. Profil neželenih učinkov, o katerem so poročali med programom akutnega koronarnega sindroma, je konsistenten z neželenimi učinki zdravila, ugotovljenimi pri preprečevanju VTE.

V nadaljevanju so navedeni neželeni učinki, razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$; $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$; $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$; $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$).

Razvrstitev po organskih sistemih (MedDRA)	pogosti ($\geq 1/100$; $< 1/10$)	občasni ($\geq 1/1000$; $< 1/100$)	redki ($\geq 1/10\,000$; $< 1/1000$)
Infekcijske in parazitske bolezni			pooperacijska okužba rane
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija, pooperacijske krvavitve, krvavitve iz maternice in nožnice*, hemoptiza, hematurija, hematoma, krvavitve dlesni, purpura, epistaksa, gastrointestinalne krvavitve, hemartroza*, očesne krvavitve*, modrice*	trombocitopenija, trombocitemija, nepravilnosti trombocitov, motnje koagulacije	retroperitonealne krvavitve*, hepatične, intrakranialne/intracerebralne krvavitve*

Razvrstitev po organskih sistemih (MedDRA)	pogosti (≥ 1/100; < 1/10)	občasni (≥ 1/1000; < 1/100)	redki (≥ 1/10 000; < 1/1000)
<i>Bolezni imunskega sistema</i>			alergijske reakcije (vključno z zelo redkimi poročili o angioedemu, anafilaktoidni/ anafilaktični reakciji)
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>			hipokaliemija, zvišanje vrednosti neproteinskega dušika (Npn) ^{1*}
<i>Bolezni živčevja</i>		glavobol	anksioznost, zmedenost, omotica, somnolenca, vrtoglavica
<i>Žilne bolezni</i>			hipotenzija
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>		dispneja	kašelj
<i>Bolezni prebavil</i>		navzea, bruhanje	abdominalna bolečina, dispepsija, gastritis, konstipacija, driska
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>		nenormalno delovanje jeter, zvišanje jetrnih encimov	bilirubinemija
<i>Bolezni kože in podkožja</i>		eritemski izpuščaj, srbenje	
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>		edem, periferni edem, bolečine, povišana telesna temperatura, bolečine v prsih, secerniranje iz rane	reakcija na mestu injiciranja, bolečine v nogah, utrujenost, zardevanje, sinkopa, vročinski valovi, genitalni edem

⁽¹⁾ Npn pomeni neproteinski dušik, kot na primer sečnina, sečna kislina, aminokisline, ipd.

* Neželeni učinki zdravila so se pojavili pri višjih odmerkih 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml in 10 mg/0,8 ml.

Zdravilo Arixtra 2,5 mg/0,5 ml

Pri bolnikih z UA/NSTEMI in STEMI so pogosto poročali o krvavitvah. V študiji III. faze UA/NSTEMI je bila do in vključno z 9. dnem pojavnost večjih krvavitev 2,1 % (fondaparinuks) v primerjavi s 4,1 % (enoksaparin). V študiji III. faze STEMI je bila do in vključno z 9. dnem pojavnost hujših krvavitev po modificiranih kriterijih TIMI 1,1 % (fondaparinuks) v primerjavi z 1,4 % (kontrola [UFH/placebo]).

V študiji III. faze UA/NSTEMI so najpogostejše poročali o naslednjih neželenih učinkih, ki niso bili povezani s krvavitvami (poročila pri najmanj 1 % oseb, ki so prejemale fondaparinuks): glavobol, bolečina v prsih in atrijska fibrilacija.

V študiji III. faze pri bolnikih s STEMI so najpogostejše poročali o naslednjih neželenih učinkih, ki niso bili povezani s krvavitvami (poročila pri najmanj 1 % oseb, ki so prejemale fondaparinuks): atrijska fibrilacija, zvišana telesna temperatura, bolečina v prsih, glavobol, ventrikularna tahikardija, bruhanje in hipotenzija.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Odmerki fondaparinuksa, ki so večji od priporočene sheme odmerjanja, lahko povečajo tveganje za krvavitve. Antidot za fondaparinuks ni znan.

Preveliko odmerjanje, ki je povezano z zapleti krvavenja, zahteva prekinitve uporabe zdravila Arixtra in ugotavljanje osnovnega vzroka. Presoditi moramo o primerni terapiji, kot je kirurška hemostaza, nadomeščanje krvi, transfuzija sveže plazme in plazmafereza.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antitrombotične učinkovine
Oznaka ATC: B01AX05

Farmakodinamični učinki

Fondaparinuks je sintetični in selektivni zaviralec aktiviranega faktorja X (Xa). Antitrombotični učinek fondaparinuksa je rezultat selektivne inhibicije faktorja Xa preko antitrombina III (ATIII). S selektivno vezavo na ATIII fondaparinuks ojača (približno 300-krat) naravno nevtralizacijo Xa z ATIII. Nevtralizacija faktorja Xa prekine kaskado strjevanja krvi in zavre tako tvorbo trombina kot razvoj trombusa. Fondaparinuks ne deaktivira trombina (aktivirani faktor II) in nima učinka na trombocite.

V odmerku 2,5 mg, fondaparinuks ne vpliva na rutinske koagulacijske teste v plazmi, kot so merjenje aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (aPTT), aktiviranega časa nastanka strdka (ACT) ali razmerja protrombinski čas (PT)/internacionalno normalizirano razmerje (INR), niti na čas krvavitve ali fibrinolitično aktivnost, vendar pa so bila pridobljena redka spontana poročila o podaljšanju aPTT.

Fondaparinuks ponavadi ne deluje navzkrižno s serumom bolnikov s heparinom inducirano trombocitopenijo (HIT). Vendar pa obstajajo redka spontana poročila o HIT pri bolnikih, zdravljenih s fondaparinuksom.

Klinične študije

Preprečevanje venskih tromboemboličnih dogodkov (VTE) pri bolnikih po velikih ortopedskih operacijah spodnjih okončin, ki so se zdravili do 9 dni

Klinični program za fondaparinuks je bil zasnovan za dokazovanje učinkovitosti fondaparinuksa pri preprečevanju venskih tromboemboličnih dogodkov (VTE), npr. proksimalne in distalne globoke venske tromboze (DVT) in pljučne embolije (PE), pri bolnikih po ortopedskih operacijah spodnjih okončin, kot je operacija zloma kolka, velike operacije kolen ali kirurška zamenjava kolka. Več kot

8.000 bolnikov (zlom kolka – 1.711, zamenjava kolka – 5.829, velike operacije kolen– 1.367) so proučevali v kontroliranih kliničnih preskušanjih II. in III. faze. Primerjali so profilakso s fondaparinuksom 2,5 mg enkrat na dan, s pričetkom 6-8 ur po operaciji in enoksaparinom 40 mg enkrat na dan s pričetkom 12 ur pred operacijo ali 30 mg dvakrat na dan s pričetkom 12-24 ur po operaciji.

V zbirni analizi teh preskušanj je bila priporočena shema odmerjanja fondaparinuksa v primerjavi z enoksaparinom povezana s pomembnim zmanjšanjem (54 % [95 % IZ, 44 %; 63 %]) deleža VTE proučevano do 11 dni po operaciji, neodvisno od vrste izvedene operacije. Večino končnih dogodkov so diagnosticirali z vnaprej načrtovano venografijo in so obsegali pretežno distalno globoko vensko trombozo (DVT), vendar je bila tudi pogostnost proksimalne globoke venske tromboze (DVT) pomembno zmanjšana. Pogostnost simptomatskih venskih trombemboličnih dogodkov (VTE), vključno s pljučno embolijo (PE), se ni pomembno razlikovala med obema skupinama zdravil.

V preskušanjih fondaparinuksa v primerjavi s 40 mg enoksaparina enkrat na dan s pričetkom 12 ur pred operacijo so opazili v skupini bolnikov, ki je prejela fondaparinuks v priporočenem odmerku, 2,8 % velikih krvavitev v primerjavi z 2,6 % v skupini bolnikov z enoksaparinom.

Preprečevanje venskih trombemboličnih dogodkov (VTE) pri bolnikih po operaciji zloma kolka, ki so se po začetni enotedenski profilaksi zdravili še 24 dni

V naključnem dvojno slepem kliničnem preskušanju so 737 bolnikov zdravili s fondaparinuksom v odmerku 2,5 mg enkrat na dan 7 dni +/- 1 dan po operaciji zloma kolka. Na koncu tega obdobja, so 656 bolnikov naključno razporedili v skupini, ki sta prejela 2,5 mg fondaparinuksa enkrat na dan ali placebo, še dodatnih 21 +/- 2 dni. Fondaparinuks je dosegel pomembno zmanjšanje celokupnega deleža VTE v primerjavi s placebom [3 bolniki (1,4 %) vs 77 bolnikov (35 %)]. Večina (70/80) zabeleženih VTE dogodkov je bila venografsko odkritih primerov asimptomatske globoke venske tromboze (DVT). Fondaparinuks je prav tako omogočil pomembno zmanjšanje deleža simptomatskih venskih trombemboličnih dogodkov (DVT, in / ali PE) [1 (0,3 %) vs 9 (2,7 %) bolnikov] vključno z dvema primeroma PE s smrtnim izidom, o katerih so poročali v skupini s placebom. Velike krvavitve, vse na mestu kirurške rane in nobene s smrtnim izidom so opazili pri 8 bolnikih (2,4 %), ki so prejeli fondaparinuks 2,5 mg v primerjavi z 2 bolnikoma (0,6 %), ki sta prejela placebo.

Preprečevanje venskih trombemboličnih dogodkov (VTE) po kirurških posegih v trebušni votlini pri bolnikih, pri katerih obstaja povečano tveganje za pojav trombemboličnih zapletov, npr. bolniki po resekciji tumorja v trebušni votlini

V dvojno slepi klinični študiji je bilo 2.927 bolnikov randomiziranih tako, da so 7±2 dni prejeli bodisi fondaparinuks v odmerku 2,5 mg enkrat na dan bodisi 5.000 i.e. dalteparina enkrat na dan. Dalteparin so prejeli tudi pred operacijo (2.500 i.e.) in po operaciji (2.500 i.e.). Kirurški posegi so bili v glavnem opravljeni na kolonu, rektumu, želodcu, jetrih ali žolčnih izvodilih ali pa je bila opravljena holecistektomija. 69 % bolnikov je bilo operiranih zaradi tumorja. V študijo niso bili vključeni bolniki pri katerih je bil opravljen kirurški poseg na sečilih (vse razen ledvic), ženskih spolovilih, žilah ali laparoskopski poseg.

Pri bolnikih, ki so v študiji prejeli fondaparinuks je bila pojavnost vseh VTE 4,6-odstotna (47/1.027), pri bolnikih, ki so prejeli dalteparin pa 6,1-odstotna (62/1.021): zmanjšano razmerje obolevnosti (odds ratio) [95 % IZ] = -25,8 % [-49,7 %, 9,5 %]. Razlika v odstotku pojavnosti vseh VTE med obema skupinama ni bila statistično pomembna. V glavnem je bila posledica redkejša asimptomatske distalne globoke venske tromboze (DVT). Pojavnost simptomatske globoke venske tromboze je bila v obeh skupinah podobna: pojavila se je pri 6 bolnikih (0,4 %), ki so prejeli fondaparinuks in 5 bolnikih (0,3 %), ki so prejeli dalteparin. V veliki podskupini bolnikov, ki so bili operirani zaradi tumorja (69 % vključenih bolnikov) je bila pojavnost VTE 4,7 % pri bolnikih, ki so prejeli fondaparinuks in 7,7 % pri bolnikih, ki so prejeli dalteparin.

Hujše krvavitve so se pojavile pri 3,4 % bolnikov, ki so prejeli fondaparinuks in pri 2,4 % bolnikov, ki so prejeli dalteparin.

Preprečevanje venskih trombemboličnih dogodkov (VTE) pri internističnih bolnikih, pri katerih obstaja velika nevarnost trombemboličnih zapletov zaradi omejene gibljivosti (imobilizacije) med akutno fazo bolezni

V randomiziranem dvojno slepem kliničnem preskusu so zdravili 839 bolnikov s fondaparinuksom v odmerku 2,5 mg enkrat na dan ali placebom 6 do 14 dni dolgo. V to študijo so vključili akutno bolne internistične bolnike, stare ≥ 60 let, za katere so pričakovali, da bodo morali ležati vsaj 4 dni dolgo, hospitalizirani pa so bili zaradi kongestivnega popuščanja srca razreda III/IV po NYHA in/ali akutne respiracijske bolezni in/ali akutne infekcijske ali vnetne bolezni. Fondaparinuks je signifikantno zmanjšal celotno incidenco VTE v primerjavi s placebom [18 bolnikov (5,6 %) proti 34 bolnikom (10,5 %)]. Večina dogodkov so bile asimptomatske distalne DVT. Fondaparinuks je tudi signifikantno zmanjšal pogostost pripisane smrtne PE [0 bolnikov (0,0 %) proti 5 bolnikom (1,2 %)]. Večje krvavitve so ugotovili v vsaki skupini pri 1 bolniku (0,2 %).

Zdravljenje nestabilne angine pectoris ali miokardnega infarkta brez dviga segmenta ST (UA/NSTEMI)

OASIS 5 je bila dvojno slepa, randomizirana študija, ki je dokazovala, da je nova oblika zdravljenja enakovredna standardnemu zdravljenju ("*non-inferiority study*"). Pri približno 20.000 bolnikih z UA/NSTEMI je primerjala uporabo fondaparinuksa v odmerku 2,5 mg subkutano enkrat na dan in enoksaparina v odmerku 1 mg/kg subkutano dvakrat na dan. Vsi bolniki so bili standardno zdravljeni za UA/NSTEMI, PCI je bila izvedena pri 34 % bolnikov, CABG pa pri 9 % bolnikov. V skupini, ki je prejela fondaparinuks, je zdravljenje v povprečju trajalo 5,5 dni, v skupini, ki je prejela enoksaparin pa 5,2 dni. Če je bila izvedena PCI, so bolniki dodatno intravensko prejeli bodisi fondaparinuks (bolniki, ki so prejeli fondaparinuks) bodisi nefrakcionirani heparin, prilagojen na telesno maso (bolniki, ki so prejeli enoksaparin), odvisno od časa zadnje aplikacije subkutanega odmerka in predvidene uporabe zaviralca GP IIb/IIIa. Povprečna starost bolnikov je bila 67 let, približno 60 % bolnikov je bilo starih najmanj 65 let. Približno 40 % bolnikov je imelo blago ledvično okvaro (kreatininski očistek ≥ 50 do < 80 ml/min), približno 17 % bolnikov pa zmerno ledvično okvaro (kreatininski očistek ≥ 30 do < 50 ml/min).

Primarni vrednoteni opazovani dogodek je bil sestavljen iz smrtnega izida, miokardnega infarkta (MI) in refrakterne ishemije (RI) v 9 dneh po randomizaciji. V skupini s fondaparinuksom se je dogodek do 9. dne pojavil pri 5,8 bolnikov, v skupini, ki je prejela enoksaparin pa pri 5,7 % bolnikov (razmerje tveganja 1,01, 95 % interval zaupanja, 0,90; 1,13, enostranska neinferiorna p vrednost = 0,003).

Do 30. dne se je smrtnost iz kateregakoli vzroka pomembno zmanjšala – s 3,5 % pri enoksaparinu na 2,9 % pri fondaparinuksu (razmerje tveganja 0,83, 95 % interval zaupanja, 0,71;0,97, $p = 0,02$). Učinka fondaparinuksa in enoksaparina na pojavnost MI in RI se med skupinama nista statistično pomembno razlikovala.

Do 9. dne je bila pojavnost večje krvavitve pri fondaparinuksu 2,1 %, pri enoksaparinu pa 4,1 % (razmerje tveganja 0,52, 95 % interval zaupanja, 0,44;0,61, $p < 0,001$).

Pri vnaprej določenih podskupinah, kot so starostniki, bolniki z okvaro ledvic, vrsta sočasnega zaviralca agregacije trombocitov (acetilsalicilna kislina, tienopiridini, zaviralci GP IIb/IIIa) sta bili učinkovitost in pojavnost večjih krvavitev konsistentni.

Pri podskupini bolnikov, ki so se zdravili s fondaparinuksom ali enoksaparinom in pri katerih je bila izvedena PCI, so o smrtnem izidu/MI/RI v 9 dneh po randomizaciji poročali pri 8,8 % bolnikov, ki so prejeli fondaparinuks in 8,2 % bolnikov, ki so prejeli enoksaparin (razmerje tveganja 1,08, 95 % interval zaupanja, 0,92;1,27). V tej podskupini je bila pojavnost večjih krvavitev do 9. dne pri bolnikih, ki so prejeli fondaparinuks 2,2 %, pri bolnikih, ki so prejeli enoksaparin pa 5,0 % (razmerje tveganja 0,43, 95 % interval zaupanja, 0,33;0,57). Pri preiskovancih z opravljeno PCI je bila pogostnost tromba na vodilnem katetru 1,0 % med preiskovanci, ki so prejeli fondaparinuks, in 0,3 % med preiskovanci, ki so prejeli enoksaparin.

Zdravljenje nestabilne angine pectoris (UA) in miokardnega infarkta brez dviga segmenta ST (NSTEMI) pri bolnikih, ki so imeli opravljeno poznejšo PCI z dodatkom UFH

V študiji 3.235 bolnikov z UA/NSTEMI z velikim tveganjem, predvidenih za angiografijo, ki so v odprtem delu študije prejeli fondaparinuks (OASIS 8/FUTURA), so 2.026 bolnikov, indiciranih za PCI, randomizirali na prejetje ene od dveh dvojno slepih shem dodatnega UFH. Vsi vključeni bolniki so prejeli 2,5 mg fondaparinuksa subkutano enkrat na dan do 8 dni oz. do odpusta iz bolnišnice. Randomizirani bolniki so prejeli bodisi shemo z "nizkim odmerkom" UFH (50 e./kg ne glede na načrtovano uporabo GPIIb/IIIa; ne po ACT) bodisi shemo s "standardnim odmerkom" UFH (brez uporabe GPIIb/IIIa: 85 e./kg, po ACT; načrtovana uporaba GPIIb/IIIa: 60 e./kg, po ACT) tik pred začetkom PCI.

Izhodiščne značilnosti in trajanje zdravljenja s fondaparinuksom so bili v obeh skupinah UFH primerljivi. Mediani odmerek nefrakcioniranega heparina je bil med preiskovanci, randomiziranimi na "standardni odmerek nefrakcioniranega heparina" 85 e/kg in med randomiziranimi na "nizki odmerek nefrakcioniranega heparina" 50 e/kg.

Primarni opazovani dogodek je bil sestavljen dogodek v času okrog PCI (opredeljen kot čas od randomizacije do 48 ur po PCI), ki je obsegal večje ali manjše krvavitve ali večje zaplete na mestu žilnega dostopa.

Opazovani dogodki	Incidenca		Razmerje obetov ¹ (95 % IZ)	Vredn ost p
	Nizek odmerek UFH n = 1.024	Standardni odmerek UGH n = 1.002		
Primarni				
Večja ali manjša krvavitev v času okrog PCI ali večji zapleti na mestu žilnega dostopa	4,7 %	5,8 %	0,80 (0,54, 1,19)	0,267
Sekundarni				
Večja krvavitev v času okrog PCI	1,4 %	1,2 %	1,14 (0,53, 2,49)	0,734
Manjša krvavitev v času okrog PCI	0,7 %	1,7 %	0,40 (0,16, 0,97)	0,042
Večji zapleti na mestu žilnega dostopa	3,2 %	4,3 %	0,74 (0,47, 1,18)	0,207
Večja krvavitev ali smrt v času okrog PCI, MI ali TVR 30. dan	5,8 %	3,9 %	1,51 (1,0, 2,28)	0,051
Smrt, MI ali TVR 30. dan	4,5 %	2,9 %	1,58 (0,98, 2,53)	0,059

1: Razmerje obetov: nizek odmerek/standardni odmerek

Opomba: MI - miokardni infarkt. TVR - revaskularizacija ciljne žile ("target vessel revascularization")

Pogostnost trombov na vodilnem katetru med PCI je bila 0,1 % (1/1.002) med bolniki, randomiziranimi na "standardni odmerek", in 0,5 % (5/1024) med bolniki, randomiziranimi na "nizek odmerek" UFH.

Štirim (0,3 %) nerandomiziranim bolnikom se je pojavil tromb v diagnostičnem katetru med koronarno angiografijo. Dvanajstim (0,37 %) vključenim bolnikom se je pojavil tromb v arterijski ovojnici katetra; od tega je bilo 7 primerov opisanih med angiografijo in 5 med PCI.

Zdravljenje miokardnega infarkta z dvigom segmenta ST (STEMI)

OASIS 6 je bila dvojno slepa, randomizirana študija, ki je vrednotila varnost in učinkovitost fondaparinuksa v odmerku 2,5 mg enkrat na dan v primerjavi z običajnim zdravljenjem (placebo (47 %) ali UFH (53 %)) pri približno 12.000 bolnikih s STEMI. Vsi bolniki so bili standardno zdravljeni za STEMI, vključno s primarno PCI (31 %), trombolitiki (45 %) ali brez reperfuzije (24 %). 84 % s trombolitikom zdravljenih bolnikov se je zdravilo s fibrinsko nespecifičnim zdravilom (predvsem streptokinazo). Zdravljenje s fondaparinuksom je v povprečju trajalo 6,2 dni. Povprečna starost bolnikov je bila 61 let. Približno 40 % bolnikov je bilo starih najmanj 65 let. Približno 40 % bolnikov je imelo blago ledvično okvaro (kreatininski očistek $\geq$ 50 do $<$ 80 ml/min), približno 14 % bolnikov pa zmerno ledvično okvaro (kreatininski očistek $\geq$ 30 do $<$ 50 ml/min).

Primarni vrednoteni opazovani dogodek je bil sestavljen iz smrtnega izida in ponovitve miokardnega infarkta (re-MI) v 30 dneh po randomizaciji. Do 30. dne se je smrtnost/pojavnost re-MI pomembno zmanjšala z 11,1 % v kontrolni skupini na 9,7 % v skupini, ki je prejela fondaparinuks (razmerje tveganja 0,86, 95 % interval zaupanja, 0,77; 0,96, $p = 0,008$). Pri vnaprej določenih skupinah pri katerih so fondaparinuks primerjali s placebom (to je bolniki, ki so se zdravili s fibrinsko nespecifičnimi litiki (77,3 %), brez reperfuzije (22 %), fibrinsko specifičnimi litiki (0,3 %) primarno PCI (0,4 %)) se je smrtnost/pojavnost re-MI do 30. dne pomembno zmanjšala s 14,0 % pri placebu na 11,3 % (razmerje tveganja 0,80, 95 % interval zaupanja, 0,69;0,93, $p = 0,003$). Pri vnaprej določeni skupini, pri kateri so fondaparinuks primerjali z UFH (bolniki, zdravljeni s primarno PCI (58,5 %), fibrinsko specifičnimi litiki (13 %), fibrinsko nespecifičnimi litiki (2,6) in brez reperfuzije (25,9)), se učinka fondaparinuksa in UFH na zmanjšanje smrtnosti/pojavnosti re-MI do 30. dne nista statistično pomembno razlikovala, in sicer sta bila 8,3 % za fondaparinuks in 8,7 % za UFH (razmerje tveganja 0,94, 95 % interval zaupanja, 0,79;1,11 $p = 0,460$). Vendar pa se je v tej podskupini pri bolnikih, pri katerih je bila izvedena tromboliza ali reperfuzija ni bila izvedena (to je bolniki pri katerih ni bila izvedena primarna PCI) smrtnost/pojavnost re-MI do 30. dne pomembno zmanjšala s 14,3 % pri UFH na 11,5 % pri fondaparinuksu (razmerje tveganja 0,79, 95 interval zaupanja, 0,64;0,98, $p = 0,03$).

Do 30. dne se je pomembno zmanjšala tudi smrtnost iz kateregakoli vzroka – z 8,9 % v kontrolni skupini na 7,8 % v skupini, ki je prejela fondaparinuks (razmerje tveganja 0,87, 95 % interval zaupanja, 0,77;0,98, $p = 0,02$). Razlika v smrtnosti je bila statistično pomembna v skupini 1 (primerjava s placebom), ne pa tudi v skupini 2 (primerjava z UHF). Korist fondaparinuksa pri zmanjšanju umrljivosti se je ohranila do konca spremljanja na 180. dan.

Pri bolnikih, pri katerih je bila opravljena revaskularizacija s trombolitikom, je fondaparinuks do 30. dne pomembno zmanjšal smrtnost/pojavnost re-MI iz 13,6 % v kontrolni skupini na 10,9 % (razmerje tveganja 0,79, 95 % interval zaupanja, 0,68;0,93, $p = 0,003$). Pri bolnikih, pri katerih ni bila opravljena začetna reperfuzija, je fondaparinuks pomembno zmanjšal smrtnost/pojavnost re-MI do 30. dne iz 15 % v kontrolni skupini na 12,1 % (razmerje tveganja 0,79, 95 % interval zaupanja, 0,65;0,97, $p = 0,023$). Pri bolnikih, pri katerih je bila opravljena primarna PCI niso opazili statistično pomembne razlike pri smrtnosti/pojavnosti re-MI do 30. dne med obema skupinama [6,0 % v skupini, ki je prejela fondaparinuks v primerjavi s 4,8 % v kontrolni skupini; razmerje tveganja 1,26, 95 % interval zaupanja, 0,96, 1,66].

Hujša krvavitev se je do 9. dne pojavila pri 1,1 % bolnikov, ki so se zdravili s fondaparinuksom in 1,4 % bolnikov v kontrolni skupini. Pri bolnikih, ki so prejeli trombolitik, se je hujša krvavitev pojavila pri 1,3 % bolnikov, ki so prejeli fondaparinuks in 2,0 % bolnikov v kontrolni skupini. Pri bolnikih, pri katerih ni bila opravljena začetna reperfuzija je bila pojavnost hujše krvavitve 1,2 % za fondaparinuks v primerjavi z 1,5 % za kontrolo. Pri bolnikih, pri katerih je bila izvedena primarna PCI, je bila pojavnost hujše krvavitve 1,0 % pri fondaparinuksu in 0,4 % pri kontroli.

Pri preiskovancih z opravljeno primarno PCI je bila pogostnost tromba na vodilnem katetru 1,2 % med preiskovanci, ki so prejeli fondaparinuks, in 0 % med preiskovanci v kontrolni skupini.

Pri vnaprej določenih podskupinah, kot so starostniki, bolniki z okvaro ledvic, vrsta sočasnega zaviralca agregacije trombocitov (acetilsalicilna kislina, tienopiridini) sta bili učinkovitost in pojavnost hujših krvavitev konsistentni.

Zdravljenje bolnikov z akutno simptomatsko spontano povrhnjo vensko trombozo brez sočasne globoke venske tromboze (DVT)

Opravljeno je bilo randomizirano, dvojno slepo klinično preskušanje (CALISTO), ki je zajelo 3002 bolnika z akutno, simptomatsko, izolirano spontano povrhnjo vensko trombozo spodnjih udov, dolgo vsaj 5 cm in potrjeno s kompresijskim ultrazvočnim pregledom. Bolniki niso bili vključeni, če so imeli sočasno globoko vensko trombozo ali povrhnjo vensko trombozo, ki je bila bližje kot 3 cm od safeno-femoralnega spoja. Bolniki so bili izključeni, če so imeli hudo okvaro jeter, hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min), majhno telesno maso (< 50 kg), aktivnega raka, simptomatsko pljučno embolijo ali nedavno anamnezo globoke venske tromboze/pljučne embolije (< 6 mesecev) ali

povrhnje venske tromboze (< 90 dni) ali povrhnjo vensko trombozo, povezano s skleroterapijo ali kot zaplet intravenske linije, ali če so imeli veliko tveganje krvavitve.

Bolniki so bili za 45 dni randomizirani na prejemanje 2,5 mg fondaparinuksa enkrat na dan ali placebo, dodatno poleg elastičnih nogavic, analgetikov in/ali lokalnih nesteroidnih protivnetnih zdravil. Spremljanje se je nadaljevalo do 77. dneva. V študijskih populaciji je bilo 64 % žensk, mediana starost je bila 58 let in 4,4 % je imelo očistek kreatinina < 50 ml/min.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil sestavljen dogodek simptomatske pljučne embolije, simptomatske globoke venske tromboze, simptomatskega razširjenja povrhnje venske tromboze, simptomatske ponovitve povrhnje venske tromboze ali smrti do 47. dneva. Delež tega opazovanega dogodka je bil med prejemniki 2,5 mg fondaparinuksa 0,9 % in med prejemniki placebo 5,9 %. Zmanjšanje je bilo statistično značilno; zmanjšanje relativnega tveganja: 85,2 %, 95 % IZ: 73,7 % do 91,7 % ($p < 0,001$). Pri bolnikih, ki so prejeli fondaparinuks, se je značilno zmanjšala tudi incidenca vsake posamezne komponente primarnega opazovanega dogodka: simptomatske pljučne embolije [0 (0 %) v primerjavi s 5 (0,3 %), $p = 0,031$], simptomatske globoke venske tromboze [3 (0,2 %) v primerjavi z 18 (1,2 %), zmanjšanje relativnega tveganja 83,4 % ($p < 0,001$)], simptomatskega razširjenja povrhnje venske tromboze [4 (0,3 %) v primerjavi z 51 (3,4 %), zmanjšanje relativnega tveganja 92,2 % ($p < 0,001$)], simptomatske ponovitve povrhnje venske tromboze [5 (0,3 %) v primerjavi s 24 (1,6 %), zmanjšanje relativnega tveganja 79,2 % ($p < 0,001$)].

Deleži umrljivosti so bili majhni in so bili med terapevtskima skupinama podobni: v skupini, ki je prejela fondaparinuks, so zabeležili 2 smrti (0,1 %) in v skupini, ki je prejela placebo, 1 smrt (0,1 %).

Učinkovitost se je ohranila do 77. dneva in je bila konsistentna po vseh vnaprej opredeljenih podskupinah, vključno z bolniki, ki so imeli varikozne vene, in bolniki s povrhnjo vensko trombozo nižje od kolena.

Hujše krvavitve so se med zdravljenjem pojavile pri 1 bolniku (0,1 %), ki je prejel fondaparinuks, in pri 1 bolniku (0,1 %), ki je prejel placebo. Klinično pomembne krvavitve, ki niso bile hude, so se pojavile pri 5 bolnikih (0,3 %), ki so prejeli fondaparinuks, in pri 8 bolnikih (0,5 %), ki so prejeli placebo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po subkutani uporabi se fondaparinuks popolno in hitro absorbira (absolutna biološka uporabnost 100 %). Po enkratni subkutani injekciji 2,5 mg fondaparinuksa mladim zdravim osebam je največja koncentracija v plazmi (povprečna C_{max} = 0,34 mg/l) dosežena v 2 urah po odmerjanju. Polovična vrednost povprečne vrednosti C_{max} v plazmi je dosežena v 25 minutah po odmerjanju.

Pri zdravih starejših osebah je farmakokinetika fondaparinuksa po subkutani uporabi odmerkov od 2 do 8 mg linearna. Po subkutanem odmerku enkrat na dan je stanje dinamičnega ravnovesja v plazmi doseženo po 3 do 4 dneh, z 1,3-kratnim povečanjem C_{max} in AUC.

Ocena povprečnih vrednosti (CV %) farmakokinetičnih parametrov za fondaparinuks v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih po kirurški zamenjavi kolka, ki so prejeli enkrat na dan 2,5 mg fondaparinuksa so: C_{max} (mg/l) – 0,39 (31 %), T_{max} (h) – 2,8 (18 %) in C_{min} (mg/l) – 0,14 (56 %). Pri bolnikih z zlomom kolka, povezanim z njihovo višjo starostjo, so plazemske koncentracije fondaparinuksa v stanju dinamičnega ravnovesja: C_{max} (mg/l) – 0,50 (32 %), C_{min} (mg/l) – 0,19 (58 %).

Porazdelitev

Volumen porazdelitve fondaparinuksa je majhen (7-11 litrov). *In vitro* se fondaparinuks v veliki meri in specifično veže na antitrombinski protein z deležem vezave, ki je v smislu odvisnosti od odmerka

odvisna od koncentracije v plazmi (98,6 % do 97,0 % v razponu koncentracije od 0,5 do 2 mg/l). Fondaparinuks se ne veže pomembno na druge proteine plazme, vključno s faktorjem 4 (PF4).

Fondaparinuks se ne veže pomembno na proteine plazme, razen na ATIII, zato ni pričakovati medsebojnega delovanja z drugimi zdravili zaradi izpodrivanja z vezavnih mest na proteinih.

Biotransformacija

Čeprav ni v celoti ovrednotena, ni dokazov za presnovo fondaparinuksa in zlasti ne za tvorbo aktivnih metabolitov.

Fondaparinuks *in vitro* ne zavira CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ali CYP3A4). Zato ni pričakovati, da bi fondaparinuks medsebojno deloval z drugimi zdravili *in vivo* z zaviranjem metabolizma preko CYP.

Izločanje

Razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) je približno 17 ur pri zdravih mladih osebah in približno 21 ur pri zdravih starejših osebah. Fondaparinuks se izloča preko ledvic, 64 – 77 % v nespremenjeni obliki.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrični bolniki - Uporabe fondaparinuksa za preprečevanje VTE ali za zdravljenje povrhnje venske tromboze ali akutnega koronarnega sindroma (AKS) pri otrocih niso proučevali.

Starejši bolniki - Delovanje ledvic lahko s starostjo upada, zato je lahko pri starejših zmanjšana zmogljivost izločanja fondaparinuksa. Pri bolnikih, > 75 let, z ortopedskimi operacijami, je ocenjeni očistek plazme 1,2 do 1,4-krat manjši kot pri bolnikih, < 65 let.

Okvara ledvic - V primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic (kreatininski očistek > 80 ml/min) je pri bolnikih z blago okvaro delovanja ledvic (kreatininski očistek 50 do 80 ml/min) plazemski očistek 1,2 do 1,4-krat manjši in v povprečju 2-krat manjši pri bolnikih z zmerno okvaro delovanja ledvic (kreatininski očistek 30 do 50 ml/min). Pri hudi okvari delovanja ledvic (kreatininski očistek < 30 ml/min), je plazemski očistek približno 5-krat manjši kot pri normalnem delovanju ledvic. Pripadajoče vrednosti končnega razpolovnega časa so 29 h pri zmerni okvari in 72 h pri bolnikih s hudo okvaro ledvic.

Spol - Po izenačenju glede na telesno maso razlik med spoloma niso opazili.

Rasa - Prospektivno farmakokinetičnih razlik med rasami niso raziskovali. Vendar raziskave z zdravimi osebami v Aziji (Japonci) niso razkrile drugačnega farmakokinetičnega profila, kot ga imajo zdravi Kavkazijci. Podobno niso opazili razlik v plazemskem očistku med temnopoltimi in kavkaškimi bolniki po ortopedskih operacijah.

Telesna masa - Plazemski očistek fondaparinuksa se povečuje s telesno maso (9 % povečanje na 10 kg).

Jetna okvara – Po enkratnem subkutanem odmerku fondaparinuksa se je pri osebah z zmerno okvaro jeter (kategorija B po Child-Pugh-u) skupna (to je vezanega in prostega) vrednost C_{max} in AUC zmanjšala, in sicer C_{max} za 22 %, AUC pa za 39 % v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem jeter. Nižje koncentracije fondaparinuksa v plazmi so pripisali manjši vezavi na ATIII zaradi nižjih koncentracij ATIII v plazmi pri osebah z okvaro jeter in zaradi tega večjemu ledvičnemu očistku fondaparinuksa. Posledično pričakujemo, da se pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter koncentracije prostega fondaparinuksa ne bodo spremenile in na osnovi farmakokinetike odmerka torej ni treba prilagajati.

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter farmakokinetike fondaparinuksa niso raziskovali (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Zaradi omejene izpostavljenosti so študije na živalih nezadostne za oceno toksičnega vpliva na sposobnost razmnoževanja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
voda za injekcije
klorovodikova
kislina
natrijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Če se fondaparinuks doda v minibag z 0,9 % fiziološko raztopino, je najbolje, da se ga infundira takoj, vendar pa se ga pri sobni temperaturi lahko shranjuje do 24 ur.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pod 25 °C. Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Injekcijska brizga (1 ml) iz stekla tipa I, s pritrjeno injekcijsko iglo G 27 x 12,7 mm in zaprta z batno zaporko iz bromobutilnega ali klorobutilnega elastomera.

Zdravilo Arixtra je na voljo v pakiranjih z 2, 7, 10 in 20 napolnjenih injekcijskih brizg. Na voljo sta dve vrsti injekcijskih brizg:

- injekcijska brizga z modrim batom in samodejnim varnostnim sistemom.
- injekcijska brizga z modrim batom in ročnim varnostnim sistemom.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Subkutano injekcijo se daje na enak način kot s klasično injekcijsko brizgo. Pri intravenski aplikaciji je treba zdravilo aplicirati preko obstoječe intravenske linije, bodisi neposredno bodisi v manjšem volumnu 0,9 % fiziološke raztopine (25 ali 50 ml) v minibagu.

Parenteralne raztopine moramo pred uporabo pregledati na prisotnost delcev in spremembo barve. Napotki za subkutano samoinjiciranje so navedeni v navodilu za uporabo.

Arixtra napolnjene injekcijske brizge so opremljene s sistemom za zaščito igle. Ta varnostni sistem omogoča zaščito pred vbodom z iglo po injiciranju.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve pridobitve: 21. marec 2002
Datum zadnjega podaljšanja: 20. april 2007

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Arixtra 5 mg/0,4 ml raztopina za injiciranje, napolnjena injekcijska brizga

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka napolnjena injekcijska brizga vsebuje 5 mg natrijevega fondaparinuksata v 0,4 ml raztopine za injiciranje.

Pomožne snovi z znanim učinkom: vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni brez natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje.

Raztopina je bistra in brezbarvna do rahlo rumenkasta tekočina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje akutne globoke venske tromboze (DVT) in zdravljenje akutne pljučne embolije (PE) pri odraslih, razen pri hemodinamsko nestabilnih bolnikih ali bolnikih, pri katerih je potrebna tromboliza ali pljučna embolektomija.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek fondaparinuksa je 7,5 mg (bolniki s telesno maso ≥ 50 , ≤ 100 kg) enkrat na dan, apliciran s subkutano injekcijo. Za bolnike s telesno maso < 50 kg je priporočeni odmerek 5 mg. Za bolnike s telesno maso > 100 kg je priporočeni odmerek 10 mg.

Zdravljenje se mora nadaljevati vsaj 5 dni in dokler se ne vzpostavi primerna peroralna antikoagulacija (internacionalno normalizirano razmerje 2 do 3). Čimprej, navadno pa v prvih 72 urah, je treba uvesti sočasno peroralno antikoagulantno zdravljenje. Povprečno trajanje uporabe v kliničnih preskušanjih je bilo 7 dni, klinične izkušnje z zdravljenjem, ki bi trajalo dlje kot 10 dni, so omejene.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki - Prilagajanje odmerjanja ni potrebno. Pri bolnikih, starih 75 let ali več, je treba fondaparinuks uporabljati previdno, ker se delovanje ledvic s starostjo zmanjšuje (glejte poglavje 4.4).

Ledvična okvara - Pri bolnikih z zmernimi okvarami ledvic je treba fondaparinuks uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).

S podskupino bolnikov, ki imajo tako preveliko telesno maso (> 100 kg) kot tudi zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 30-50 ml/min), nimamo nobenih izkušenj. V tej podskupini lahko po začetnem 10-miligramskem dnevnem odmerku na podlagi farmakokinetičnega modeliranja preudarimo možnost zmanjšanja dnevnega odmerka na 7,5 mg (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) fondaparinuksa ne smemo uporabljati (glejte poglavje 4.3).

Jetrna okvara - Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je treba fondaparinuks uporabljati previdno, saj študije pri tej skupini bolnikov niso bile izvedene (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Otroci - Zaradi omejenih podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba fondaparinuksa pri otrocih, mlajših od 17 let, ni priporočljiva (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Način uporabe

Fondaparinuks se injicira globoko pod kožo, medtem ko bolnik leži. Mesto injiciranja je treba izmenjavati med levo in desno anterolateralno in levo in desno posterolateralno stranjo trebušne stene. Da se prepreči izgubo zdravila, pri uporabi napolnjene injekcijske brizge pred injiciranjem ne odstranjujte zračnih mehurčkov. Iglo je treba uvesti po celi dolžini navpično v kožno gubo, ki se jo drži s palcem in kazalcem; kožno gubo se mora držati ves čas injiciranja.

Za dodatna navodila za uporabo in ravnanje z zdravilom ter odstranjevanje glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Sveža klinično pomembna krvavitev.
- Akutni bakterijski endokarditis.
- Huda ledvična okvara (kreatininski očistek < 30 ml/min).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Fondaparinuks je namenjen samo za subkutano uporabo. Ne injicirajte ga intramuskularno.

Z zdravljenjem hemodinamsko nestabilnih bolnikov s fondaparinuksom so izkušnje omejene. Nikakršnih izkušenj ni na voljo z bolniki, pri katerih je potrebna tromboliza, embolektomija ali vstavev filtra v veno kavo.

Krvavitev

Fondaparinuks moramo uporabljati previdno pri bolnikih s povečanim tveganjem za krvavitev, kot so bolniki s prirojenimi ali pridobljenimi motnjami strjevanja krvi (npr. število trombocitov < 50.000/mm³), bolniki z aktivno ulcerativno gastrointestinalno boleznijo, bolniki po nedavni intrakranialni krvavitvi, bolniki, ki so bili pred kratkim operirani na možganih, hrbtenici ali očeh, in zgoraj navedene posebne skupine bolnikov.

Tako kot velja za druga antikoagulantna sredstva, je treba fondaparinuks previdno uporabljati pri bolnikih, ki so pred nedavnim (< 3 dni) imeli operacijo, to pa šele po tistem, ko vzpostavimo kirurško hemostazo.

Sočasno s fondaparinuksom ne smemo uporabljati učinkovin, ki lahko povečajo tveganje za krvavitev. Med te učinkovine spadajo dezirudin, fibrinolitične učinkovine, antagonisti receptorjev GP IIb/IIIa, heparin, heparinoidi ali nizkomolekularni heparin (LMWH). Med zdravljenjem VTE je potrebno sočasno zdravljenje z antagonistom vitamina K v skladu s podatki v poglavju 4.5. Druga antitrombotična zdravila (acetilsalicilna kislina, dipiridamol, sulfpirazon, tiklopidin ali klopidoogrel) in NSAID moramo uporabljati previdno. Če je sočasna uporaba nujna, je potreben skrben nadzor.

Spinalna / Epiduralna anestezija

Pri bolnikih, ki dobivajo fondaparinuks za zdravljenje VTE, ne za profilakso, uporaba spinalne/epiduralne anestezije v primeru kirurških postopkov ni dovoljena.

Starejši bolniki

Pri skupini starejših bolnikov je povečano tveganje za krvavitve. Ledvična funkcija s starostjo na splošno upada, zato je lahko pri starejših bolnikih zmanjšano izločanje in povečana izpostavljenost

fondaparinuksu (glejte poglavje 5.2). Incidence krvavitve pri bolnikih na priporočeni shemi zdravljenja DVT ali PE in starih < 65 let, 65-75 let oziroma > 75 let so bile 3,0 %, 4,5 % oziroma 6,5 %. Ustrezne incidence pri bolnikih, ki so prejeli priporočeno shemo enoksaparina za zdravljenje DVT, so bile 2,5 %, 3,6 % oziroma 8,3 %, medtem ko so bile incidence pri bolnikih na priporočeni shemi UFH za zdravljenje PE, 5,5 %, 6,6 % oziroma 7,4 %. Pri starejših bolnikih moramo fondaparinuks uporabljati previdno (glejte poglavje 4.2).

Majhna telesna masa

Pri bolnikih s telesno maso < 50 kg so klinične izkušnje omejene. V tej skupini je treba fondaparinuks previdno uporabljati v dnevnem odmerku 5 mg (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Ledvična okvara

Nevarnost krvavitve narašča z naraščajočo ledvično okvaro. Znano je, da se fondaparinuks izloča večinoma skozi ledvici. Incidence krvavitve pri bolnikih, ki so prejeli priporočeno shemo za zdravljenje DVT ali PE in so imeli normalno ledvično funkcijo, blago ledvično okvaro, zmerno ledvično okvaro oziroma hudo ledvično okvaro, so bile 3,0 % (34/1132), 4,4 % (32/733), 6,6 % (21/318) oziroma 14,5 % (8/55). Ustrezne incidence pri bolnikih, ki so bili na priporočeni shemi enoksaparina za zdravljenje DVT, so bile 2,3 % (13/559), 4,6 % (17/368), 9,7 % (14/145) oziroma 11,1 % (2/18), pri bolnikih na priporočeni shemi nefrakcioniranega heparina za zdravljenje PE, pa so bile 6,9 % (36/523), 3,1 % (11/352), 11,1 % (18/162) oziroma 10,7 % (3/28).

Fondaparinuks je pri hudih ledvičnih okvarah (očistek kreatinina < 30 ml/min) kontraindiciran, pri bolnikih z zmernimi ledvičnimi okvarami (očistek kreatinina 30-50 ml/min) pa ga je treba uporabljati previdno. Trajanje zdravljenja ne sme preseči trajanja, ovrednotenega med kliničnim preskušanjem (povprečno 7 dni) (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

S podskupino bolnikov, ki imajo tako preveliko telesno maso (> 100 kg) kot tudi zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 30-50 ml/min), nimamo nobenih izkušenj. Pri teh bolnikih je treba fondaparinuks previdno uporabljati. Po začetnem 10-miligramskem dnevnem odmerku lahko na podlagi farmakokinetičnega modeliranja preudarimo možnost zmanjšanja dnevnega odmerka na 7,5 mg (glejte poglavje 4.2).

Huda jetrna okvara

Uporabo fondaparinuksa je treba skrbno pretehtati zaradi zvečane nevarnosti krvavitve, ki je posledica pomanjkanja koagulacijskih faktorjev pri bolnikih s hudimi okvarami jeter (glejte poglavje 4.2).

Bolniki s trombocitopenijo, povzročeno s heparinom

Pri bolnikih, pri katerih se je kdaj pojavila trombocitopenija, povzročena s heparinom (HIT), je treba fondaparinuks uporabljati previdno. Učinkovitosti in varnosti fondaparinuksa pri bolnikih s HIT tipa II niso formalno proučevali. Fondaparinuks se ne veže na trombocitni faktor 4 in ponavadi ne reagira navzkrižno s serumom bolnikov s trombocitopenijo, povzročeno s heparinom (HIT) tipa II, vendar pa so bila pridobljena redka spontana poročila o HIT pri bolnikih, ki so se zdravili s fondaparinuksom.

Alergija na lateks

Ščitnik igle na napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje suho naravno gumo iz lateksa, ki lahko osebam, občutljivim na lateks, povzroči alergijsko reakcijo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Tveganje krvavitve se poveča pri sočasni uporabi fondaparinuksa in učinkovin, ki lahko povečajo tveganje za krvavitve (glejte poglavje 4.4).

V kliničnih študijah, opravljenih s fondaparinuksom, peroralni antikoagulant (varfarin) niso medsebojno delovali s farmakokinetiko fondaparinuksa; pri 10-miligramskem odmerku, uporabljanem v študijah medsebojnega delovanja, fondaparinuks ni vplival na spremljano antikoagulantno aktivnost (INR) varfarina.

Trombocitni inhibitorji (acetilsalicilna kislina), NSAID (piroksikam) in digoksin niso medsebojno delovali s farmakokinetiko fondaparinuksa. Pri 10-miligramskem odmerku, uporabljanem v študijah medsebojnega delovanja, fondaparinuks ni vplival na čas krvavitve ob sočasnem zdravljenju z acetilsalicilno kislino ali piroksikamom, niti na farmakokinetiko digoksina v stanju dinamičnega ravnovesja.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Klinični podatki o izpostavljenosti med nosečnostjo niso na voljo. Zaradi omejene izpostavljenosti izsledki študij na živalih o vplivu na nosečnost, embrio-fetalni razvoj, porod in postnatalni razvoj niso zadostni. Fondaparinuksa nosečnicam ne smemo predpisovati, razen kadar je nedvoumno potrebno.

Dojenje

Fondaparinuks se pri podganah izloča v mleko, ni pa znano, ali se izloča tudi pri človeku. Med zdravljenjem s fondaparinuksom se dojenja ne priporoča. Vendar je peroralna absorpcija pri dojenčku le malo verjetna.

Plodnost

Na voljo ni podatkov o vplivu fondaparinuksa na plodnost pri človeku. Raziskave na živalih niso pokazale vpliva na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile izvedene.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejše poročani resni neželeni učinki v zvezi s fondaparinuksom so krvavitve (različna mesta krvavitev vključno z redkimi primeri intrakranialnih/intracerebralnih ali retroperitonealnih krvavitev). Pri bolnikih, ki imajo povečano tveganje za krvavitve, moramo fondaparinuks uporabljati previdno. (glejte poglavje 4.4).

Varnost fondaparinuksa so ocenjevali pri:

- 3595 bolnikov po veliki ortopedski operaciji na spodnjih okončinah, ki so se zdravili do 9 dni (zdravilo Arixtra 1,5 mg/0,3 ml in zdravilo Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 327 bolnikov po operaciji zaradi zloma kolka, ki so po začetni enotedenski profilaksi prejeli zdravilo še 3 tedne (zdravilo Arixtra 1,5 mg/0,3 ml in zdravilo Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 1407 bolnikov po operaciji v trebušni votlini, ki so se zdravili do 9 dni (zdravilo Arixtra 1,5 mg/0,3 ml in zdravilo Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 425 internističnih bolnikov s tveganjem trombemboličnih zapletov, ki so se zdravili do 14 dni (zdravilo Arixtra 1,5 mg/0,3 ml in zdravilo Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 10 057 bolnikov, ki so se zdravili zaradi akutnega koronarnega sindroma z nestabilno angino pectoris (UA – *unstable angina*) ali miokardnim infarktom brez dviga segmenta ST (NSTEMI – *non-ST segment elevation myocardial infarction*) (zdravilo Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 6036 bolnikov, ki so se zdravili zaradi akutnega koronarnega sindroma z miokardnim infarktom z dvigom segmenta ST (STEMI – *ST segment elevation myocardial infarction*) (zdravilo Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 2517 bolnikov, ki so se zdravili zaradi venske trombembolije in so prejeli fondaparinuks v povprečju 7 dni (zdravilo Arixtra 5 mg/0,4 ml, zdravilo Arixtra 7,5 mg/0,6 ml in zdravilo Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Te neželene učinke moramo interpretirati v povezavi s kirurškim in internističnim posegom. Profil neželenih učinkov, o katerem so poročali med programom akutnega koronarnega sindroma, je konsistenten z neželenimi učinki zdravila, ugotovljenimi pri preprečevanju VTE.

V nadaljevanju so navedeni neželeni učinki, razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$; $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$; $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\ 000$).

Razvrstitev po organskih sistemih (MedDRA)	pogosti ($\geq 1/100$; $< 1/10$)	občasni ($\geq 1/1000$; $< 1/100$)	redki ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1000$)
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>			pooperacijska okužba rane
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	anemija, pooperacijske krvavitve, krvavitve iz maternice in nožnice*, hemoptiza, hematurija, hematoma, krvavitve dlesni, purpura, epistaksa, gastrointestinalne krvavitve, hemartroza*, očesne krvavitve*, modrice*	trombocitopenija, trombocitemija, nepravilnosti trombocitov, motnje koagulacije	retroperitonealne krvavitve*, hepatične, intrakranialne/ intracerebralne krvavitve*
<i>Bolezni imunskega sistema</i>			alergijske reakcije (vključno z zelo redkimi poročili o angioedemu, anafilaktoidni/ anafilaktični reakciji)
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>			hipokaliemija, zvišanje vrednosti neproteinskega dušika (Npn) ^{1*}
<i>Bolezni živčevja</i>		glavobol	anksioznost, zmedenost, omotica, somnolenca, vrtoglavica
<i>Žilne bolezni</i>			hipotenzija
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>		dispneja	kašelj
<i>Bolezni prebavil</i>		navzea, bruhanje	abdominalna bolečina, dispepsija, gastritis, konstipacija, driska
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>		nenormalno delovanje jeter, zvišanje jetrnih encimov	bilirubinemija
<i>Bolezni kože in podkožja</i>		eritemski izpuščaj, srbenje	
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>		edem, periferni edem, bolečine, povišana telesna temperatura, bolečine v prsih, secerniranje iz rane	reakcija na mestu injiciranja, bolečine v nogah, utrujenost, zardevanje, sinkopa, vročinski valovi, genitalni edem

⁽¹⁾ Npn pomeni neproteinski dušik, kot na primer sečnina, sečna kislina, aminokisliline, ipd.

* Neželeni učinki zdravila so se pojavili pri višjih odmerkih 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml in 10 mg/0,8 ml.

Pediatrična populacija

Varnost fondaparinuksa pri pediatričnih bolnikih ni bila dokazana. V odprti, retrospektivni, nerandomizirani klinični študiji z eno skupino, izvedeni v enem centru, so pri 366 pediatričnih bolnikih z VTE, ki so se zdravili s fondaparinuksom, zabeležili naslednji varnostni profil:

Pojav hudih krvavitev v skladu z opredelitvijo združenja ISTH ($n = 7$; 1,9 %): 1 bolnik (0,3 %) je imel klinično očitno krvavitev, 3 bolniki (0,8 %) so imeli hudo krvavitev, 3 bolniki (0,8 %) pa so imeli hudo krvavitev, zaradi katere je bil potreben kirurški poseg. Zaradi hude krvavitve je bila pri 4 bolnikih potrebna prekinitve zdravljenja s fondaparinuksom, pri 3 bolnikih pa trajna ukinitve zdravljenja.

Poleg tega se je pri 8 bolnikih (2,2 %) pojavila očitna krvavitev, zaradi katere so prejeli zdravilo iz krvi in ki je ni bilo mogoče neposredno pripisati bolnikovi osnovni bolezni, pri 4 bolnikih (1,1 %) pa se je pojavila krvavitev, zaradi katere je bil potreben medicinski ali kirurški poseg. Vsi ti dogodki so povzročili bodisi prekinitve ali trajno ukinitve zdravljenja s fondaparinuksom, razen pri 1 bolniku, pri katerem ukrepa v zvezi s fondaparinuksom niso zabeležili.

Pri dodatnih 65 bolnikih (17,8 %) so poročali o drugih očitnih krvavitvah ali menstrualni krvavitvi, zaradi katere je bil potreben zdravniški posvet in/ali poseg.

Opazili so naslednje neželene dogodke posebnega pomena ($n = 189$, 51,6 %): anemija (27 %), trombocitopenija (18 %), alergijske reakcije (1 %) in hipokaliemija (14 %).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Odmerki fondaparinuksa, ki so večji od priporočene sheme odmerjanja, lahko povečajo tveganje za krvavitve. Antidota za fondaparinuks ne poznamo.

Preveliko odmerjanje, ki je povezano z zapleti krvavenja, zahteva prekinitve zdravljenja in ugotavljanje osnovnega vzroka. Presoditi moramo o primerni terapiji, kot je kirurška hemostaza, nadomeščanje krvi, transfuzija sveže plazme in plazmafereza.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antitrombotiki

Oznaka ATC: B01AX05

Farmakodinamični učinki

Fondaparinuks je sintetični in selektivni zaviralec aktiviranega faktorja X (Xa). Antitrombotični učinek fondaparinuksa je rezultat selektivne inhibicije faktorja Xa preko antitrombina III (antitrombin). S selektivno vezavo na antitrombin fondaparinuks ojača (približno 300-krat) naravno nevtralizacijo faktorja Xa z antitrombinom. Nevtralizacija faktorja Xa prekine kaskado strjevanja krvi in zavre tako tvorbo trombina kot razvoj trombusa. Fondaparinuks ne deaktivira trombina (aktivirani faktor II) in nima učinka na trombocite.

V odmerkih, ki se uporabljajo pri zdravljenju, fondaparinuks ne vpliva, v klinično pomembnem obsegu, na rutinske koagulacijske teste v plazmi, kot so merjenje aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (aPTT), aktiviranega časa nastanka strdka (ACT) ali razmerja protrombinski čas (PT)/internacionalno normalizirano razmerje (INR), niti na čas krvavitve ali fibrinolitično

aktivnost, vendar pa so bila pridobljena redka spontana poročila o podaljšanju aPTT. V večjih odmerkih se lahko pojavijo zmerne spremembe aPTT. Pri 10-miligramskem odmerku, ki so ga uporabljali v študijah medsebojnega delovanja, fondaparinuks ni pomembno vplival na antikoagulacijsko aktivnost (INR) varfarina.

Fondaparinuks ponavadi ne deluje navzkrižno s serumom bolnikov s heparinom inducirano trombocitopenijo (HIT). Vendar pa obstajajo redka spontana poročila o HIT pri bolnikih, zdravljenih s fondaparinuksom.

Klinične študije

Klinični program za fondaparinuks pri zdravljenju venske tromboembolije je bil oblikovan, da bi dokazal učinkovitost fondaparinuksa za zdravljenje globoke venske tromboze (DVT) in pljučne embolije (PE). V kontroliranih kliničnih študijah faze II in III so proučevali več kot 4.874 bolnikov.

Zdravljenje globoke venske tromboze

V randomiziranem, dvojno slepem kliničnem preskušanju pri bolnikih s potrjeno diagnozo akutne simptomatske DVT so fondaparinuks v odmerkih 5 mg (telesna masa < 50 kg), 7,5 mg (telesna masa $\geq$ 50 kg, $\leq$ 100 kg) ali 10 mg (telesna masa > 100 kg) s.c. enkrat na dan primerjali z natrijevim enoksaparinom v odmerku 1 mg/kg s.c. dvakrat na dan. Zdravili so vsega skupaj 2.192 bolnikov; bolnike iz obeh skupin so zdravili vsaj po 5 dni in do 26 dni dolgo (povprečno po 7 dni). Obe zdravljeni skupini sta dobivali terapijo z antagonistom vitamina K, uvedeno prej kot 72 ur po prvi aplikaciji proučevanega zdravila, ki se je nadaljevala 90 ± 7 dni, z rednimi popravki odmerka, da so dosegli INR 2-3. Končno stanje primarne učinkovitosti je bilo sestavljeno iz potrjene simptomatske recidivne neletalne VTE in smrtne VTE, o katerih so poročali do 97. dne. Dokazali so, da zdravljenje s fondaparinuksom ni bilo slabše od enoksaparina (pogostosti VTE 3,9 % oziroma 4,1 %).

Večjo krvavittev v začetnem obdobju zdravljenja so opazili pri 1,1 % bolnikov s fondaparinuksom in pri 1,2 % tistih z enoksaparinom.

Zdravljenje pljučne embolije

Randomizirano, odprto klinično preskušanje so opravili pri bolnikih z akutno simptomatsko PE. Diagnozo so potrdili z objektivnimi preiskavami (slikanje pljuč, pljučna angiografija ali spiralno slikanje CT). Bolnike, pri katerih so bili potrebni tromboliza ali embolektomija ali filter v veni kavi, so izključili. Randomizirani bolniki so smeli biti predhodno zdravljeni z UFH med presejalno fazo, bolnike, ki so bili več kot 24 ur zdravljeni s terapevtskim odmerkom antikoagulantnega sredstva, in tiste z neobvladano hipertenzijo, pa so izključili. Primerjali so fondaparinuks v odmerkih 5 mg (telesna masa < 50 kg), 7,5 mg (telesna masa > 50 kg, $\leq$ 100 kg) ali 10 mg (telesna masa > 100 kg) s.c. enkrat na dan z i.v. bolusom nefrakcioniranega heparina (5.000 i.e.), ki mu je sledila neprekinjena i.v. infuzija, prilagojena tako, da se je vzdrževala 1,5-2,5-kratna kontrolna vrednost aPTT. Zdravili so vsega skupaj 2.184 bolnikov; bolnike iz obeh skupin so zdravili vsaj po 5 dni in do 22 dni dolgo (povprečno po 7 dni). Obe zdravljeni skupini sta dobivali terapijo z antagonistom vitamina K, navadno uvedeno prej kot 72 ur po prvi aplikaciji proučevanega zdravila, ki se je nadaljevala 90 ± 7 dni, z rednimi popravki odmerka, da so dosegli INR 2-3. Končno stanje primarne učinkovitosti je bilo sestavljeno iz potrjene simptomatske recidivne neletalne VTE in smrtne VTE, o katerih so poročali do 97. dne. Dokazali so, da zdravljenje s fondaparinuksom ni bilo slabše od nefrakcioniranega heparina (pogostosti VTE 3,8 % oziroma 5,0 %).

Večjo krvavittev v začetnem obdobju zdravljenja so opazili pri 1,3 % bolnikov s fondaparinuksom in pri 1,1 % tistih z nefrakcioniranim heparinom.

Zdravljenje venske tromboembolije (VTE) pri pediatričnih bolnikih

Varnost in učinkovitost fondaparinuksa pri pediatričnih bolnikih v prospektivnih randomiziranih kliničnih študijah nista bili dokazani (glejte poglavje 4.2).

V odprti, retrospektivni, nerandomizirani klinični študiji z eno skupino, izvedeni v enem centru, so 366 pediatričnih bolnikov zaporedno zdravili s fondaparinuksom. Od teh 366 bolnikov je bilo 313 bolnikov z diagnozo VTE vključenih v nabor za analizo učinkovitosti, pri čemer je 221 bolnikov poročalo o uporabi fondaparinuksa > 14 dni in drugih antikoagulantov < 33 % celotnega trajanja zdravljenja s fondaparinuksom. Najbolj pogosta vrsta VTE je bila tromboza, povezana s katetrom (N = 179, 48,9 %); 86 bolnikov je imelo tromboze v spodnjih okončinah, 22 bolnikov je imelo tromboze cerebralnega sinusa, 9 bolnikov pa je imelo pljučno embolijo. Bolniki so začeli z jemanjem fondaparinuksa 0,1 mg/kg enkrat na dan, pri čemer so pri bolnikih s telesno maso več kot 20 kg odmerke zaokrožili na najbližjo napolnjeno injekcijsko brizgo (2,5 mg, 5 mg ali 7,5 mg). Pri bolnikih s telesno maso 10–20 kg je odmerjanje temeljilo na telesni masi, brez zaokroževanja na najbližjo napolnjeno injekcijsko brizgo. Koncentracije fondaparinuksa so spremljali po drugem ali tretjem odmerku, dokler niso dosegli terapevtskih ravni. Nato so koncentracije fondaparinuksa sprva spremljali tedensko, pri ambulantnih bolnikih pa potem na 1–3 mesece. Odmerke so prilagodili, da so dosegli najvišjo koncentracijo fondaparinuksa v krvi v terapevtskem razponu 0,5–1,0 mg/l. Največji odmerek ni smel presegati 7,5 mg/dan.

Bolniki so prejeli začetni mediani odmerek približno 0,1 mg/kg telesne mase, kar pomeni mediani odmerek 1,37 mg v skupini s telesno maso < 20 kg, 2,5 mg v skupini s telesno maso od 20 do < 40 kg, 5 mg v skupini s telesno maso od 40 do < 60 kg in 7,5 mg v skupini s telesno maso ≥ 60 kg. Glede na mediane vrednosti je trajalo približno 3 dni, da so v vseh starostnih skupinah dosegli terapevtske ravni (glejte poglavje 5.2). V študiji je bilo mediano trajanje zdravljenja s fondaparinuksom 85,0 dneva (razpon od 1 do 3768 dni).

Primarna učinkovitost je temeljila na izmerjenem deležu pediatričnih bolnikov s popolno raztopitvijo strdka do 3. meseca ($\pm$ 15 dni). Povzetki popolne raztopitve strdka pri glavnih VTE bolnikov v 3. mesecu so navedeni po starostnih skupinah in skupinah glede na telesno maso v preglednicah 1 in 2.

Preglednica 1. Povzetek popolne raztopitve strdka pri glavnih VTE do 3. meseca po starostnih skupinah

Parameter	< 2 leti (N = 30) n (%)	Od ≥ 2 do < 6 let (N = 61) n (%)	Od ≥ 6 do < 12 let (N = 72) n (%)	Od ≥ 12 do < 18 let (N = 150) n (%)
Popolna raztopitev vsaj enega strdka, n (%)	14 (46,7)	26 (42,6)	38 (52,8)	65 (43,3)
Popolna raztopitev vseh strdkov, n (%)	14 (46,7)	25 (41,0)	37 (51,4)	64 (42,7)

Preglednica 2. Povzetek popolne raztopitve strdka pri glavnih VTE do 3. meseca po skupinah glede na telesno maso

Parameter	< 20 kg (N = 91) n (%)	Od 20 do < 40 kg (N = 78) n (%)	Od 40 do < 60 kg (N = 70) n (%)	≥ 60 kg (N = 73) n (%)
Popolna raztopitev vsaj enega strdka, n (%)	42 (46,2)	42 (53,8)	30 (42,9)	28 (38,4)
Popolna raztopitev vseh strdkov, n (%)	41 (45,1)	42 (53,8)	29 (41,4)	27 (37,0)

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika natrijevega fondaparinuksata temelji na plazemskih koncentracijah fondaparinuksa, kvantitativno izmerjenih z aktivnostjo proti faktorju Xa. Za kalibracijo testa anti-Xa se lahko uporabi samo fondaparinuks (mednarodni standardi heparina ali LMWH za ta namen niso primerni). Zato koncentracijo fondaparinuksa izražamo v miligramih (mg).

Absorpcija

Po subkutani uporabi se fondaparinuks popolno in hitro absorbira (absolutna biološka uporabnost 100 %). Po enkratni subkutani injekciji 2,5 mg fondaparinuksa mladim zdravim osebam je največja

koncentracija v plazmi (povprečna C_{max} = 0,34 mg/l) dosežena v 2 urah po odmerjanju. Polovična vrednost povprečne vrednosti C_{max} v plazmi je dosežena v 25 minutah po odmerjanju.

Pri starejših zdravih osebah je farmakokinetika fondaparinuksa po subkutani uporabi odmerkov od 2 do 8 mg linearna. Po odmerjanju enkrat na dan je stanje dinamičnega ravnovesja v plazmi doseženo po 3 do 4 dneh, z 1,3-kratnim povečanjem C_{max} in AUC.

Ocena povprečnih vrednosti (CV %) farmakokinetičnih parametrov za fondaparinuks v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih po kirurški zamenjavi kolka, ki so prejeli enkrat na dan 2,5 mg fondaparinuksa so: C_{max} (mg/l) – 0,39 (31 %), T_{max} (h) – 2,8 (18 %) in C_{min} (mg/l) – 0,14 (56 %). Pri bolnikih z zlomom kolka, povezanim z njihovo višjo starostjo, so plazemske koncentracije fondaparinuksa v stanju dinamičnega ravnovesja: C_{max} (mg/l) – 0,50 (32 %), C_{min} (mg/l) – 0,19 (58 %).

Pri zdravljenju DVT in PE so pri bolnikih, ki so dobivali fondaparinuks v odmerkih 5 mg (telesna masa < 50 kg), 7,5 mg (telesna masa 50 do vključno 100 kg) in 10 mg (telesna masa > 100 kg) enkrat na dan, za telesno maso prilagojeni odmerki povzročili podobno izpostavljenost po vseh kategorijah telesne mase. Srednje (CV%) ocene farmakokinetičnih parametrov za fondaparinuks v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih z VTE, ki so prejeli predlagano shemo odmerjanja fondaparinuksa enkrat na dan, so: C_{max} (mg/l) – 1,41 (23 %), T_{max} (h) – 2,4 (8 %) in C_{min} (mg/l) – 0,52 (45 %). Ustrezna 5. in 95. percentil sta 0,97 in 1,92 za C_{max} (mg/l) in 0,24 in 0,95 za C_{min} (mg/l).

Porazdelitev

Volumen porazdelitve fondaparinuksa je majhen (7-11 litrov). *In vitro* se fondaparinuks v veliki meri in specifično veže na antitrombinski protein z deležem vezave, ki je v smislu odvisnosti od odmerka odvisna od koncentracije v plazmi (98,6 % do 97,0 % v razponu koncentracije od 0,5 do 2 mg/l). Fondaparinuks se ne veže pomembno na druge proteine plazme, vključno s trombocitnim faktorjem 4 (PF4).

Fondaparinuks se ne veže pomembno na proteine plazme, razen na antitrombin, zato ni pričakovati medsebojnega delovanja z drugimi zdravili zaradi izpodrivanja z vezavnih mest na proteinih.

Biotransformacija

Čeprav ni v celoti ovrednotena, ni dokazov za presnovo fondaparinuksa in zlasti ne za tvorbo aktivnih metabolitov.

Fondaparinuks *in vitro* ne zavira CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ali CYP3A4). Zato ni pričakovati, da bi fondaparinuks medsebojno deloval z drugimi zdravili *in vivo* z zaviranjem metabolizma preko CYP.

Izločanje

Razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) je približno 17 ur pri zdravih mladih osebah in približno 21 ur pri zdravih starejših osebah. Fondaparinuks se izloča preko ledvic, 64 – 77 % v nespremenjeni obliki.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrični bolniki - Parametri farmakokinetike fondaparinuksa danega subkutano enkrat na dan, izmerjeni kot aktivnost proti faktorju Xa, so bili opredeljeni v študiji FDPX-IJS-7001, ki je bila retrospektivna študija pri pediatričnih bolnikih. Približno 60 % bolnikov med potekom zdravljenja ni potrebovalo prilagoditve odmerka za doseganje terapevtske koncentracije fondaparinuksa v krvi (0,5–1,0 mg/l); skoraj 20 % jih je potrebovalo eno prilagoditev odmerka, 11 % jih je potrebovalo dve prilagoditvi odmerka, približno 10 % pa jih je med potekom zdravljenja potrebovalo več kot dve prilagoditvi za doseganje terapevtske koncentracije fondaparinuksa (glejte preglednico 3).

Preglednica 3. Prilagoditve uporabljenega odmerka med študijo FDPX-IJS-7001

Raven anti-Xa na podlagi fondaparinuksa (mg/l)	Prilagoditev odmerka
< 0,3	povečanje odmerka za 0,03 mg/kg
0,3–0,49	povečanje odmerka za 0,01 mg/kg
0,5–1	brez spremembe
1,01–1,2	zmanjšanje odmerka za 0,01 mg/kg
> 1,2	zmanjšanje odmerka za 0,03 mg/kg

Farmakokinetiko fondaparinuksa danega subkutano enkrat na dan, izmerjeno kot aktivnost anti-Xa, so opredelili pri 24 pediatričnih bolnikih z VTE. Farmakokinetični model pri pediatrični populaciji so razvili s kombiniranjem pediatričnih farmakokinetičnih podatkov s podatki pri odraslih. Po napovedi populacijskega farmakokinetičnega modela so vrednosti C_{maxss} in C_{minss} , dosežene pri pediatričnih bolnikih, približno enake kot vrednosti C_{maxss} in C_{minss} , dosežene pri odraslih, kar pomeni, da je režim odmerjanja 0,1 mg/kg/dan ustrezen. Poleg tega so opaženi podatki pri pediatričnih bolnikih v okviru 95-odstotnega intervala napovedi podatkov pri odraslih, kar nadalje dokazuje, da je 0,1 mg/kg/dan ustrezen odmerek pri pediatričnih bolnikih.

Starejši bolniki - Delovanje ledvic lahko s starostjo upada, zato je lahko pri starejših zmanjšana zmogljivost izločanja fondaparinuksa. Pri bolnikih, > 75 let, ki so imeli ortopedsko operacijo in so dobivali fondaparinuks v odmerku 2,5 mg enkrat na dan, je ocenjeni očistek plazme 1,2 do 1,4-krat manjši kot pri bolnikih, < 65 let. Podoben vzorec opazujejo pri zdravljenih bolnikih z DVT in PE.

Okvara ledvic - V primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic (kreatininski očistek > 80 ml/min), ki so imeli ortopedsko operacijo in so dobivali fondaparinuks v odmerku 2,5 mg enkrat na dan, je pri bolnikih z blago okvaro delovanja ledvic (kreatininski očistek 50 do 80 ml/min) plazemski očistek 1,2 do 1,4-krat manjši in v povprečju 2-krat manjši pri bolnikih z zmerno okvaro delovanja ledvic (kreatininski očistek 30 do 50 ml/min). Pri hudi okvari delovanja ledvic (kreatininski očistek < 30 ml/min), je plazemski očistek približno 5-krat manjši kot pri normalnem delovanju ledvic. Pripadajoče vrednosti končnega razpolovnega časa so 29 h pri zmerni okvari in 72 h pri bolnikih s hudo okvaro ledvic. Podoben vzorec opazujejo pri zdravljenih bolnikih z DVT in PE.

Telesna masa - Plazemski očistek fondaparinuksa se povečuje s telesno maso (9 % povečanje na 10 kg).

Spol - Po izenačenju glede na telesno maso razlik med spoloma niso opazili.

Rasa - Prospektivno farmakokinetičnih razlik med rasami niso raziskovali. Vendar raziskave z zdravimi osebami v Aziji (Japonci) niso razkrile drugačnega farmakokinetičnega profila, kot ga imajo zdravi belci. Podobno niso opazili razlik v plazemskem očistku med temnopoltimi in belopoltimi bolniki po ortopedskih operacijah.

Jetrna okvara – Po enkratnem subkutanem odmerku fondaparinuksa se je pri osebah z zmerno okvaro jeter (kategorija B po Child-Pugh-u) skupna (to je vezanega in prostega) vrednost C_{max} in AUC zmanjšala, in sicer C_{max} za 22 %, AUC pa za 39 % v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem jeter. Nižje koncentracije fondaparinuksa v plazmi so pripisali manjši vezavi na ATIII zaradi nižjih koncentracij ATIII v plazmi pri osebah z okvaro jeter in zaradi tega večjemu ledvičnemu očistku fondaparinuksa. Posledično pričakujemo, da se pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter koncentracije prostega fondaparinuksa ne bodo spremenile in na osnovi farmakokinetike odmerka torej ni treba prilagajati.

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter farmakokinetike fondaparinuksa niso raziskovali (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študije s ponavljajočimi odmerki in študije reproduktivne toksičnosti niso razkrile nikakršnega posebnega tveganja, zaradi omejene izpostavljenosti pri raziskovani živalski vrsti pa niso zadostno dokumentirale varnostnih mej.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
voda za injekcije
klorovodikova kislina
natrijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pod 25 °C. Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Injekcijska brizga (1 ml) iz stekla tipa I, s pritrjeno injekcijsko iglo G 27 x 12,7 mm in zaprta z batno zaporko iz klorobutilnega elastomera.

Zdravilo Arixtra 5 mg/0,4 ml je na voljo v pakiranjih z 2, 7, 10 in 20 napolnjenih injekcijskih brizg. Na voljo sta dve vrsti injekcijskih brizg:

- injekcijska brizga z oranžnim batom in samodejnim varnostnim sistemom.
- injekcijska brizga z oranžnim batom in ročnim varnostnim sistemom.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Subkutano injekcijo se daje na enak način kot s klasično injekcijsko brizgo.

Parenteralne raztopine moramo pred uporabo pregledati na prisotnost delcev in spremembo barve. Napotki za samoinjiciranje so navedeni v navodilu za uporabo.

Arixtra napolnjene injekcijske brizge so opremljene s sistemom za zaščito igle, ki omogoča zaščito pred vbodom z iglo po injiciranju.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi. To zdravilo je namenjeno samo za enkratno uporabo.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve pridobitve: 21. marec 2002
Datum zadnjega podaljšanja: 20. april 2007

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. IME ZDRAVILA

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml raztopina za injiciranje, napolnjena injekcijska brizga

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka napolnjena injekcijska brizga vsebuje 7,5 mg natrijevega fondaparinuksata v 0,6 ml raztopine za injiciranje.

Pomožne snovi z znanim učinkom: vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni brez natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje.

Raztopina je bistra in brezbarvna do rahlo rumenkasta tekočina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje akutne globoke venske tromboze (DVT) in zdravljenje akutne pljučne embolije (PE) pri odraslih, razen pri hemodinamsko nestabilnih bolnikih ali bolnikih, pri katerih je potrebna tromboliza ali pljučna embolektomija.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek fondaparinuksa je 7,5 mg (bolniki s telesno maso ≥ 50 , ≤ 100 kg) enkrat na dan, apliciran s subkutano injekcijo. Za bolnike s telesno maso < 50 kg je priporočeni odmerek 5 mg. Za bolnike s telesno maso > 100 kg je priporočeni odmerek 10 mg.

Zdravljenje se mora nadaljevati vsaj 5 dni in dokler se ne vzpostavi primerna peroralna antikoagulacija (internacionalno normalizirano razmerje 2 do 3). Čimprej, navadno pa v prvih 72 urah, je treba uvesti sočasno peroralno antikoagulantno zdravljenje. Povprečno trajanje uporabe v kliničnih preskušanjih je bilo 7 dni, klinične izkušnje z zdravljenjem, ki bi trajalo dlje kot 10 dni, so omejene.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki - Prilagajanje odmerjanja ni potrebno. Pri bolnikih, starih 75 let ali več, je treba fondaparinuks uporabljati previdno, ker se delovanje ledvic s starostjo zmanjšuje (glejte poglavje 4.4).

Ledvična okvara - Pri bolnikih z zmernimi okvarami ledvic je treba fondaparinuks uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).

S podskupino bolnikov, ki imajo tako preveliko telesno maso (> 100 kg) kot tudi zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 30-50 ml/min), nimamo nobenih izkušenj. V tej podskupini lahko po začetnem 10-miligramskem dnevnem odmerku na podlagi farmakokinetičnega modeliranja preudarimo možnost zmanjšanja dnevnega odmerka na 7,5 mg (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) fondaparinuksa ne smemo uporabljati (glejte poglavje 4.3).

Jetrna okvara - Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je treba fondaparinuks uporabljati previdno, saj študije pri tej skupini bolnikov niso bile izvedene (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Otroci - Zaradi omejenih podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba fondaparinuksa pri otrocih, mlajših od 17 let, ni priporočljiva (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Način uporabe

Fondaparinuks se injicira globoko pod kožo, medtem ko bolnik leži. Mesto injiciranja je treba izmenjavati med levo in desno anterolateralno in levo in desno posterolateralno stranjo trebušne stene. Da se prepreči izgubo zdravila, pri uporabi napolnjene injekcijske brizge pred injiciranjem ne odstranjujte zračnih mehurčkov. Iglo je treba uvesti po celi dolžini navpično v kožno gubo, ki se jo drži s palcem in kazalcem; kožno gubo se mora držati ves čas injiciranja.

Za dodatna navodila za uporabo in ravnanje z zdravilom ter odstranjevanje glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Sveža klinično pomembna krvavitev.
- Akutni bakterijski endokarditis.
- Huda ledvična okvara (kreatininski očistek < 30 ml/min).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Fondaparinuks je namenjen samo za subkutano uporabo. Ne injicirajte ga intramuskularno.

Z zdravljenjem hemodinamsko nestabilnih bolnikov s fondaparinuksom so izkušnje omejene. Nikakršnih izkušenj ni na voljo z bolniki, pri katerih je potrebna tromboliza, embolektomija ali vstavev filtra v veno kavo.

Krvavitev

Fondaparinuks moramo uporabljati previdno pri bolnikih s povečanim tveganjem za krvavitev, kot so bolniki s prirojenimi ali pridobljenimi motnjami strjevanja krvi (npr. število trombocitov < 50.000/mm³), bolniki z aktivno ulcerativno gastrointestinalno boleznijo, bolniki po nedavni intrakranialni krvavitvi, bolniki, ki so bili pred kratkim operirani na možganih, hrbtenici ali očeh, in zgoraj navedene posebne skupine bolnikov.

Tako kot velja za druga antikoagulantna sredstva, je treba fondaparinuks previdno uporabljati pri bolnikih, ki so pred nedavnim (< 3 dni) imeli operacijo, to pa šele po tistem, ko vzpostavimo kirurško hemostazo.

Sočasno s fondaparinuksom ne smemo uporabljati učinkovin, ki lahko povečajo tveganje za krvavitev. Med te učinkovine spadajo dezirudin, fibrinolitične učinkovine, antagonisti receptorjev GP IIb/IIIa, heparin, heparinoidi ali nizkomolekularni heparin (LMWH). Med zdravljenjem VTE je potrebno sočasno zdravljenje z antagonistom vitamina K v skladu s podatki v poglavju 4.5. Druga antitrombotična zdravila (acetilsalicilna kislina, dipiridamol, sulfinpirazon, tiklopidin ali klopidoogrel) in NSAID moramo uporabljati previdno. Če je sočasna uporaba nujna, je potreben skrben nadzor.

Spinalna / Epiduralna anestezija

Pri bolnikih, ki dobivajo fondaparinuks za zdravljenje VTE, ne za profilakso, uporaba spinalne/epiduralne anestezije v primeru kirurških postopkov ni dovoljena.

Starejši bolniki

Pri skupini starejših bolnikov je povečano tveganje za krvavitve. Ledvična funkcija s starostjo na splošno upada, zato je lahko pri starejših bolnikih zmanjšano izločanje in povečana izpostavljenost fondaparinuksu (glejte poglavje 5.2). Incidence krvavitev pri bolnikih na priporočeni shemi zdravljenja

DVT ali PE in starih < 65 let, 65-75 let oziroma > 75 let so bile 3,0 %, 4,5 % oziroma 6,5 %. Ustrezne incidence pri bolnikih, ki so prejeli priporočeno shemo enoksaparina za zdravljenje DVT, so bile 2,5 %, 3,6 % oziroma 8,3 %, medtem ko so bile incidence pri bolnikih na priporočeni shemi UFH za zdravljenje PE, 5,5 %, 6,6 % oziroma 7,4 %. Pri starejših bolnikih moramo fondaparinuks uporabljati previdno (glejte poglavje 4.2).

Majhna telesna masa

Pri bolnikih s telesno maso < 50 kg so klinične izkušnje omejene. V tej skupini je treba fondaparinuks previdno uporabljati v dnevnem odmerku 5 mg (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Ledvična okvara

Nevarnost krvavitve narašča z naraščajočo ledvično okvaro. Znano je, da se fondaparinuks izloča večinoma skozi ledvici. Incidence krvavitve pri bolnikih, ki so prejeli priporočeno shemo za zdravljenje DVT ali PE in so imeli normalno ledvično funkcijo, blago ledvično okvaro, zmerno ledvično okvaro oziroma hudo ledvično okvaro, so bile 3,0 % (34/1132), 4,4 % (32/733), 6,6 % (21/318) oziroma 14,5 % (8/55). Ustrezne incidence pri bolnikih, ki so bili na priporočeni shemi enoksaparina za zdravljenje DVT, so bile 2,3 % (13/559), 4,6 % (17/368), 9,7 % (14/145) oziroma 11,1 % (2/18), pri bolnikih na priporočeni shemi nefrakcioniranega heparina za zdravljenje PE, pa so bile 6,9 % (36/523), 3,1 % (11/352), 11,1 % (18/162) oziroma 10,7 % (3/28).

Fondaparinuks je pri hudih ledvičnih okvarah (očistek kreatinina < 30 ml/min) kontraindiciran, pri bolnikih z zmernimi ledvičnimi okvarami (očistek kreatinina 30-50 ml/min) pa ga je treba uporabljati previdno. Trajanje zdravljenja ne sme preseči trajanja, ovrednotenega med kliničnim preskušanjem (povprečno 7 dni) (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

S podskupino bolnikov, ki imajo tako preveliko telesno maso (> 100 kg) kot tudi zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 30-50 ml/min), nimamo nobenih izkušenj. Pri teh bolnikih je treba fondaparinuks previdno uporabljati. Po začetnem 10-miligramskem dnevnem odmerku lahko na podlagi farmakokinetičnega modeliranja preudarimo možnost zmanjšanja dnevnega odmerka na 7,5 mg (glejte poglavje 4.2).

Huda jetrna okvara

Uporabo fondaparinuksa je treba skrbno pretehtati zaradi zvečane nevarnosti krvavitve, ki je posledica pomanjkanja koagulacijskih faktorjev pri bolnikih s hudimi okvarami jeter (glejte poglavje 4.2).

Bolniki s trombocitopenijo, povzročeno s heparinom

Pri bolnikih, pri katerih se je kdaj pojavila trombocitopenija, povzročena s heparinom (HIT), je treba fondaparinuks uporabljati previdno. Učinkovitosti in varnosti fondaparinuksa pri bolnikih s HIT tipa II niso formalno proučevali. Fondaparinuks se ne veže na trombocitni faktor 4 in ponavadi ne reagira navzkrižno s serumom bolnikov s trombocitopenijo, povzročeno s heparinom (HIT) tipa II, vendar pa so bila pridobljena redka spontana poročila o HIT pri bolnikih, ki so se zdravili s fondaparinuksom.

Alergija na lateks

Ščitnik igle na napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje suho naravno gumo iz lateksa, ki lahko osebam, občutljivim na lateks, povzroči alergijsko reakcijo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Tveganje krvavitve se poveča pri sočasni uporabi fondaparinuksa in učinkovin, ki lahko povečajo tveganje za krvavitev (glejte poglavje 4.4).

V kliničnih študijah, opravljenih s fondaparinuksom, peroralni antikoagulant (varfarin) niso medsebojno delovali s farmakokinetiko fondaparinuksa; pri 10-miligramskem odmerku, uporabljanem v študijah medsebojnega delovanja, fondaparinuks ni vplival na spremljano antikoagulantno aktivnost (INR) varfarina.

Trombocitni inhibitorji (acetilsalicilna kislina), NSAID (piroksikam) in digoksin niso medsebojno delovali s farmakokinetiko fondaparinuksa. Pri 10-miligramskem odmerku, uporabljanem v študijah medsebojnega delovanja, fondaparinuks ni vplival na čas krvavitve ob sočasnem zdravljenju z acetilsalicilno kislino ali piroksikamom, niti na farmakokinetiko digoksina v stanju dinamičnega ravnovesja.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Klinični podatki o izpostavljenosti med nosečnostjo niso na voljo. Zaradi omejene izpostavljenosti izsledki študij na živalih o vplivu na nosečnost, embrio-fetalni razvoj, porod in postnatalni razvoj niso zadostni. Fondaparinuksa nosečnicam ne smemo predpisovati, razen kadar je nedvoumno potrebno.

Dojenje

Fondaparinuks se pri podganah izloča v mleko, ni pa znano, ali se izloča tudi pri človeku. Med zdravljenjem s fondaparinuksom se dojenja ne priporoča. Vendar je peroralna absorpcija pri dojenčku le malo verjetna.

Plodnost

Na voljo ni podatkov o vplivu fondaparinuksa na plodnost pri človeku. Raziskave na živalih niso pokazale vpliva na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile izvedene.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejše poročani resni neželeni učinki v zvezi s fondaparinuksom so krvavitve (različna mesta krvavitev vključno z redkimi primeri intrakranialnih/intracerebralnih ali retroperitonealnih krvavitev). Pri bolnikih, ki imajo povečano tveganje za krvavitve, moramo fondaparinuks uporabljati previdno. (glejte poglavje 4.4).

Varnost fondaparinuksa so ocenjevali pri:

- 3595 bolnikov po veliki ortopedski operaciji na spodnjih okončinah, ki so se zdravili do 9 dni (zdravilo Arixtra 1,5 mg/0,3 ml in zdravilo Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 327 bolnikov po operaciji zaradi zloma kolka, ki so po začetni enotedenski profilaksi prejeli zdravilo še 3 tedne (zdravilo Arixtra 1,5 mg/0,3 ml in zdravilo Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 1407 bolnikov po operaciji v trebušni votlini, ki so se zdravili do 9 dni (zdravilo Arixtra 1,5 mg/0,3 ml in zdravilo Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 425 internističnih bolnikov s tveganjem trombemboličnih zapletov, ki so se zdravili do 14 dni (zdravilo Arixtra 1,5 mg/0,3 ml in zdravilo Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 10 057 bolnikov, ki so se zdravili zaradi akutnega koronarnega sindroma z nestabilno angino pectoris (UA – *unstable angina*) ali miokardnim infarktom brez dviga segmenta ST (NSTEMI – *non-ST segment elevation myocardial infarction*) (zdravilo Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 6036 bolnikov, ki so se zdravili zaradi akutnega koronarnega sindroma z miokardnim infarktom z dvigom segmenta ST (STEMI – *ST segment elevation myocardial infarction*) (zdravilo Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 2517 bolnikov, ki so se zdravili zaradi venske trombembolije in so prejeli fondaparinuks v povprečju 7 dni (zdravilo Arixtra 5 mg/0,4 ml, zdravilo Arixtra 7,5 mg/0,6 ml in zdravilo Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Te neželene učinke moramo interpretirati v povezavi s kirurškim in internističnim posegom. Profil neželenih učinkov, o katerem so poročali med programom akutnega koronarnega sindroma, je konsistenten z neželenimi učinki zdravila, ugotovljenimi pri preprečevanju VTE.

V nadaljevanju so navedeni neželeni učinki, razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$; $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$; $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\ 000$).

Razvrstitev po organskih sistemih (MedDRA)	pogosti ($\geq 1/100$; $< 1/10$)	občasni ($\geq 1/1000$; $< 1/100$)	redki ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1000$)
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>			pooperacijska okužba rane
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	anemija, pooperacijske krvavitve, krvavitve iz maternice in nožnice*, hemoptiza, hematurija, hematoma, krvavitve dlesni, purpura, epistaksa, gastrointestinalne krvavitve, hemartroza*, očesne krvavitve*, modrice*	trombocitopenija, trombocitemija, nepravilnosti trombocitov, motnje koagulacije	retroperitonealne krvavitve*, hepatične, intrakranialne/ intracerebralne krvavitve*
<i>Bolezni imunskega sistema</i>			alergijske reakcije (vključno z zelo redkimi poročili o angioedemu, anafilaktoidni/ anafilaktični reakciji)
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>			hipokaliemija, zvišanje vrednosti neproteinskega dušika (Npn) ^{1*}
<i>Bolezni živčevja</i>		glavobol	anksioznost, zmedenost, omotica, somnolenca, vrtoglavica
<i>Žilne bolezni</i>			hipotenzija
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>		dispneja	Kašelj
<i>Bolezni prebavil</i>		navzea, bruhanje	abdominalna bolečina, dispepsija, gastritis, konstipacija, driska
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>		nenormalno delovanje jeter, zvišanje jetrnih encimov	bilirubinemija
<i>Bolezni kože in podkožja</i>		eritemski izpuščaj, srbenje	
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>		edem, periferni edem, bolečine, povišana telesna temperatura, bolečine v prsih, secerniranje iz rane	reakcija na mestu injiciranja, bolečine v nogah, utrujenost, zardevanje, sinkopa, vročinski valovi, genitalni edem

⁽¹⁾ Npn pomeni neproteinski dušik, kot na primer sečnina, sečna kislina, aminokisliline, ipd.

* Neželeni učinki zdravila so se pojavili pri višjih odmerkih 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml in 10 mg/0,8 ml.

Pediatrična populacija

Varnost fondaparinuksa pri pediatričnih bolnikih ni bila dokazana. V odprti, retrospektivni, nerandomizirani klinični študiji z eno skupino, izvedeni v enem centru, so pri 366 pediatričnih bolnikov z VTE, ki so se zdravili s fondaparinuksom, zabeležili naslednji varnostni profil naslednji: Pojav hudih krvavitev v skladu z opredelitvijo združenja ISTH ($n = 7$; 1,9 %): 1 bolnik (0,3 %) je imel klinično očitno krvavitev, 3 bolniki (0,8 %) so imeli hudo krvavitev, 3 bolniki (0,8 %) pa so imeli hudo krvavitev, zaradi katere je bil potreben kirurški poseg. Zaradi hude krvavitve je bila pri 4 bolnikih potrebna prekinitve zdravljenja s fondaparinuksom, pri 3 bolnikih pa trajna ukinitve zdravljenja.

Poleg tega se je pri 8 bolnikih (2,2 %) pojavila očitna krvavitev, zaradi katere so prejeli zdravlilo iz krvi in ki je ni bilo mogoče neposredno pripisati bolnikovi osnovni bolezni, pri 4 bolnikih (1,1 %) pa se je pojavila krvavitev, zaradi katere je bil potreben medicinski ali kirurški poseg. Vsi ti dogodki so povzročili bodisi prekinitve ali trajno ukinitve zdravljenja s fondaparinuksom, razen pri 1 bolniku, pri katerem ukrepa v zvezi s fondaparinuksom niso zabeležili.

Pri dodatnih 65 bolnikih (17,8 %) so poročali o drugih očitnih krvavitvah ali menstrualni krvavitvi, zaradi katere je bil potreben zdravniški posvet in/ali poseg.

Opazili so naslednje neželene dogodke posebnega pomena ($n = 189$, 51,6 %): anemija (27 %), trombocitopenija (18 %), alergijske reakcije (1 %) in hipokaliemija (14 %).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Odmerki fondaparinuksa, ki so večji od priporočene sheme odmerjanja, lahko povečajo tveganje za krvavitve. Antidota za fondaparinuks ne poznamo.

Preveliko odmerjanje, ki je povezano z zapleti krvavenja, zahteva prekinitve zdravljenja in ugotavljanje osnovnega vzroka. Presoditi moramo o primerni terapiji, kot je kirurška hemostaza, nadomeščanje krvi, transfuzija sveže plazme in plazmafereza.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antitrombotiki
Oznaka ATC: B01AX05

Farmakodinamični učinki

Fondaparinuks je sintetični in selektivni zaviralec aktiviranega faktorja X (Xa). Antitrombotični učinek fondaparinuksa je rezultat selektivne inhibicije faktorja Xa preko antitrombina III (antitrombin). S selektivno vezavo na antitrombin fondaparinuks ojača (približno 300-krat) naravno nevtralizacijo faktorja Xa z antitrombinom. Nevtralizacija faktorja Xa prekine kaskado strjevanja krvi in zavre tako tvorbo trombina kot razvoj trombusa. Fondaparinuks ne deaktivira trombina (aktivirani faktor II) in nima učinka na trombocite.

V odmerkih, ki se uporabljajo pri zdravljenju, fondaparinuks ne vpliva, v klinično pomembnem obsegu, na rutinske koagulacijske teste v plazmi, kot so merjenje aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (aPTT), aktiviranega časa nastanka strdka (ACT) ali razmerja protrombinski čas (PT)/internacionalno normalizirano razmerje (INR), niti na čas krvavitve ali fibrinolitično

aktivnost, vendar pa so bila pridobljena redka spontana poročila o podaljšanju aPTT. V večjih odmerkih se lahko pojavijo zmerne spremembe aPTT. Pri 10-miligramskem odmerku, ki so ga uporabljali v študijah medsebojnega delovanja, fondaparinuks ni pomembno vplival na antikoagulacijsko aktivnost (INR) varfarina.

Fondaparinuks ponavadi ne deluje navzkrižno s serumom bolnikov s heparinom inducirano trombocitopenijo (HIT). Vendar pa obstajajo redka spontana poročila o HIT pri bolnikih, zdravljenih s fondaparinuksom.

Klinične študije

Klinični program za fondaparinuks pri zdravljenju venske tromboembolije je bil oblikovan, da bi dokazal učinkovitost fondaparinuksa za zdravljenje globoke venske tromboze (DVT) in pljučne embolije (PE). V kontroliranih kliničnih študijah faze II in III so proučevali več kot 4.874 bolnikov.

Zdravljenje globoke venske tromboze

V randomiziranem, dvojno slepem kliničnem preskušanju pri bolnikih s potrjeno diagnozo akutne simptomatske DVT so fondaparinuks v odmerkih 5 mg (telesna masa < 50 kg), 7,5 mg (telesna masa $\geq$ 50 kg, $\leq$ 100 kg) ali 10 mg (telesna masa > 100 kg) s.c. enkrat na dan primerjali z natrijevim enoksaparinatom v odmerku 1 mg/kg s.c. dvakrat na dan. Zdravili so vsega skupaj 2.192 bolnikov; bolnike iz obeh skupin so zdravili vsaj po 5 dni in do 26 dni dolgo (povprečno po 7 dni). Obe zdravljeni skupini sta dobivali terapijo z antagonistom vitamina K, uvedeno prej kot 72 ur po prvi aplikaciji proučevanega zdravila, ki se je nadaljevala 90 ± 7 dni, z rednimi popravki odmerka, da so dosegli INR 2-3. Končno stanje primarne učinkovitosti je bilo sestavljeno iz potrjene simptomatske recidivne neletalne VTE in smrtne VTE, o katerih so poročali do 97. dne. Dokazali so, da zdravljenje s fondaparinuksom ni bilo slabše od enoksaparina (pogostosti VTE 3,9 % oziroma 4,1 %).

Večjo krvavittev v začetnem obdobju zdravljenja so opazili pri 1,1 % bolnikov s fondaparinuksom in pri 1,2 % tistih z enoksaparinom.

Zdravljenje pljučne embolije

Randomizirano, odprto klinično preskušanje so opravili pri bolnikih z akutno simptomatsko PE. Diagnozo so potrdili z objektivnimi preiskavami (slikanje pljuč, pljučna angiografija ali spiralno slikanje CT). Bolnike, pri katerih so bili potrebni tromboliza ali embolektomija ali filter v veni kavi, so izključili. Randomizirani bolniki so smeli biti predhodno zdravljeni z UFH med presejalno fazo, bolnike, ki so bili več kot 24 ur zdravljeni s terapevtskim odmerkom antikoagulantnega sredstva, in tiste z neobvladano hipertenzijo, pa so izključili. Primerjali so fondaparinuks v odmerkih 5 mg (telesna masa < 50 kg), 7,5 mg (telesna masa > 50 kg, $\leq$ 100 kg) ali 10 mg (telesna masa > 100 kg) s.c. enkrat na dan z i.v. bolusom nefrakcioniranega heparina (5.000 i.e.), ki mu je sledila neprekinjena i.v. infuzija, prilagojena tako, da se je vzdrževala 1,5-2,5-kratna kontrolna vrednost aPTT. Zdravili so vsega skupaj 2.184 bolnikov; bolnike iz obeh skupin so zdravili vsaj po 5 dni in do 22 dni dolgo (povprečno po 7 dni). Obe zdravljeni skupini sta dobivali terapijo z antagonistom vitamina K, navadno uvedeno prej kot 72 ur po prvi aplikaciji proučevanega zdravila, ki se je nadaljevala 90 ± 7 dni, z rednimi popravki odmerka, da so dosegli INR 2-3. Končno stanje primarne učinkovitosti je bilo sestavljeno iz potrjene simptomatske recidivne neletalne VTE in smrtne VTE, o katerih so poročali do 97. dne. Dokazali so, da zdravljenje s fondaparinuksom ni bilo slabše od nefrakcioniranega heparina (pogostosti VTE 3,8 % oziroma 5,0 %).

Večjo krvavittev v začetnem obdobju zdravljenja so opazili pri 1,3 % bolnikov s fondaparinuksom in pri 1,1 % tistih z nefrakcioniranim heparinom.

Zdravljenje venske tromboembolije (VTE) pri pediatričnih bolnikih

Varnost in učinkovitost fondaparinuksa pri pediatričnih bolnikih v prospektivnih randomiziranih kliničnih študijah nista bili dokazani (glejte poglavje 4.2).

V odprti, retrospektivni, nerandomizirani klinični študiji z eno skupino, izvedeni v enem centru, so 366 pediatričnih bolnikov zaporedno zdravili s fondaparinuksom. Od teh 366 bolnikov je bilo 313 bolnikov z diagnozo VTE vključenih v nabor za analizo učinkovitosti, pri čemer je 221 bolnikov poročalo o uporabi fondaparinuksa > 14 dni in drugih antikoagulantov < 33 % celotnega trajanja zdravljenja s fondaparinuksom. Najbolj pogosta vrsta VTE je bila tromboza, povezana s katetrom (N = 179, 48,9 %); 86 bolnikov je imelo tromboze v spodnjih okončinah, 22 bolnikov je imelo tromboze cerebralnega sinusa, 9 bolnikov pa je imelo pljučno embolijo. Bolniki so začeli z jemanjem fondaparinuksa 0,1 mg/kg enkrat na dan, pri čemer so pri bolnikih s telesno maso več kot 20 kg odmerke zaokrožili na najbližjo napolnjeno injekcijsko brizgo (2,5 mg, 5 mg ali 7,5 mg). Pri bolnikih s telesno maso 10–20 kg je odmerjanje temeljilo na telesni masi, brez zaokroževanja na najbližjo napolnjeno injekcijsko brizgo. Koncentracije fondaparinuksa so spremljali po drugem ali tretjem odmerku, dokler niso dosegli terapevtskih ravni. Nato so koncentracije fondaparinuksa sprva spremljali tedensko, pri ambulantnih bolnikih pa potem na 1–3 mesece. Odmerke so prilagodili, da so dosegli najvišjo koncentracijo fondaparinuksa v krvi v terapevtskem razponu 0,5–1,0 mg/l. Največji odmerek ni smel presegati 7,5 mg/dan.

Bolniki so prejeli začetni mediani odmerek približno 0,1 mg/kg telesne mase, kar pomeni mediani odmerek 1,37 mg v skupini s telesno maso < 20 kg, 2,5 mg v skupini s telesno maso od 20 do < 40 kg, 5 mg v skupini s telesno maso od 40 do < 60 kg in 7,5 mg v skupini s telesno maso ≥ 60 kg. Glede na mediane vrednosti je trajalo približno 3 dni, da so v vseh starostnih skupinah dosegli terapevtske ravni (glejte poglavje 5.2). V študiji je bilo mediano trajanje zdravljenja s fondaparinuksom 85,0 dneva (razpon od 1 do 3768 dni).

Primarna učinkovitost je temeljila na izmerjenem deležu pediatričnih bolnikov s popolno raztopitvijo strdka do 3. meseca (± 15 dni). Povzetki popolne raztopitve strdka pri glavnih VTE bolnikov v 3. mesecu so navedeni po starostnih skupinah in skupinah glede na telesno maso v preglednicah 1 in 2.

Preglednica 1. Povzetek popolne raztopitve strdka pri glavnih VTE do 3. meseca po starostnih skupinah

Parameter	< 2 leti (N = 30) n (%)	Od ≥ 2 do < 6 let (N = 61) n (%)	Od ≥ 6 do < 12 let (N = 72) n (%)	Od ≥ 12 do < 18 let (N = 150) n (%)
Popolna raztopitev vsaj enega strdka, n (%)	14 (46,7)	26 (42,6)	38 (52,8)	65 (43,3)
Popolna raztopitev vseh strdkov, n (%)	14 (46,7)	25 (41,0)	37 (51,4)	64 (42,7)

Preglednica 2. Povzetek popolne raztopitve strdka pri glavnih VTE do 3. meseca po skupinah glede na telesno maso

Parameter	< 20 kg (N = 91) n (%)	Od 20 do < 40 kg (N = 78) n (%)	Od 40 do < 60 kg (N = 70) n (%)	≥ 60 kg (N = 73) n (%)
Popolna raztopitev vsaj enega strdka, n (%)	42 (46,2)	42 (53,8)	30 (42,9)	28 (38,4)
Popolna raztopitev vseh strdkov, n (%)	41 (45,1)	42 (53,8)	29 (41,4)	27 (37,0)

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika natrijevega fondaparinuksata temelji na plazemskih koncentracijah fondaparinuksa, kvantitativno izmerjenih z aktivnostjo proti faktorju Xa. Za kalibracijo testa anti-Xa se lahko uporabi samo fondaparinuks (mednarodni standardi heparina ali LMWH za ta namen niso primerni). Zato koncentracijo fondaparinuksa izražamo v miligramih (mg).

Absorpcija

Po subkutani uporabi se fondaparinuks popolno in hitro absorbira (absolutna biološka uporabnost 100 %). Po enkratni subkutani injekciji 2,5 mg fondaparinuksa mladim zdravim osebam je največja

koncentracija v plazmi (povprečna C_{max} = 0,34 mg/l) dosežena v 2 urah po odmerjanju. Polovična vrednost povprečne vrednosti C_{max} v plazmi je dosežena v 25 minutah po odmerjanju.

Pri starejših zdravih osebah je farmakokinetika fondaparinuksa po subkutani uporabi odmerkov od 2 do 8 mg linearna. Po odmerjanju enkrat na dan je stanje dinamičnega ravnovesja v plazmi doseženo po 3 do 4 dneh, z 1,3-kratnim povečanjem C_{max} in AUC.

Ocena povprečnih vrednosti (CV %) farmakokinetičnih parametrov za fondaparinuks v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih po kirurški zamenjavi kolka, ki so prejeli enkrat na dan 2,5 mg fondaparinuksa so: C_{max} (mg/l) – 0,39 (31 %), T_{max} (h) – 2,8 (18 %) in C_{min} (mg/l) – 0,14 (56 %). Pri bolnikih z zlomom kolka, povezanim z njihovo višjo starostjo, so plazemske koncentracije fondaparinuksa v stanju dinamičnega ravnovesja: C_{max} (mg/l) – 0,50 (32 %), C_{min} (mg/l) – 0,19 (58 %).

Pri zdravljenju DVT in PE so pri bolnikih, ki so dobivali fondaparinuks v odmerkih 5 mg (telesna masa < 50 kg), 7,5 mg (telesna masa 50 do vključno 100 kg) in 10 mg (telesna masa > 100 kg) enkrat na dan, za telesno maso prilagojeni odmerki povzročili podobno izpostavljenost po vseh kategorijah telesne mase. Srednje (CV%) ocene farmakokinetičnih parametrov za fondaparinuks v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih z VTE, ki so prejeli predlagano shemo odmerjanja fondaparinuksa enkrat na dan, so: C_{max} (mg/l) – 1,41 (23 %), T_{max} (h) – 2,4 (8 %) in C_{min} (mg/l) – 0,52 (45 %). Ustrezna 5. in 95. percentil sta 0,97 in 1,92 za C_{max} (mg/l) in 0,24 in 0,95 za C_{min} (mg/l).

Porazdelitev

Volumen porazdelitve fondaparinuksa je majhen (7-11 litrov). *In vitro* se fondaparinuks v veliki meri in specifično veže na antitrombinski protein z deležem vezave, ki je v smislu odvisnosti od odmerka odvisna od koncentracije v plazmi (98,6 % do 97,0 % v razponu koncentracije od 0,5 do 2 mg/l). Fondaparinuks se ne veže pomembno na druge proteine plazme, vključno s trombocitnim faktorjem 4 (PF4).

Fondaparinuks se ne veže pomembno na proteine plazme, razen na antitrombin, zato ni pričakovati medsebojnega delovanja z drugimi zdravili zaradi izpodrivanja z vezavnih mest na proteinih.

Biotransformacija

Čeprav ni v celoti ovrednotena, ni dokazov za presnovo fondaparinuksa in zlasti ne za tvorbo aktivnih metabolitov.

Fondaparinuks *in vitro* ne zavira CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ali CYP3A4). Zato ni pričakovati, da bi fondaparinuks medsebojno deloval z drugimi zdravili *in vivo* z zaviranjem metabolizma preko CYP.

Izločanje

Razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) je približno 17 ur pri zdravih mladih osebah in približno 21 ur pri zdravih starejših osebah. Fondaparinuks se izloča preko ledvic, 64 – 77 % v nespremenjeni obliki.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrični bolniki – Parametri farmakokinetike fondaparinuksa danega subkutano enkrat na dan, izmerjeni kot aktivnost proti faktorju Xa, so bili opredeljeni v študiji FDPX-IJS-7001, ki je bila retrospektivna študija pri pediatričnih bolnikih. Približno 60 % bolnikov med potekom zdravljenja ni potrebovalo prilagoditve odmerka za doseganje terapevtske koncentracije fondaparinuksa v krvi (0,5–1,0 mg/l); skoraj 20 % jih je potrebovalo eno prilagoditev odmerka, 11 % jih je potrebovalo dve prilagoditvi odmerka, približno 10 % pa jih je med potekom zdravljenja potrebovalo več kot dve prilagoditvi za doseganje terapevtske koncentracije fondaparinuksa (glejte preglednico 3).

Preglednica 3. Prilagoditve uporabljenega odmerka med študijo FDPX-IJS-7001

Raven anti-Xa na podlagi fondaparinuksa (mg/l)	Prilagoditev odmerka
< 0,3	povečanje odmerka za 0,03 mg/kg
0,3–0,49	povečanje odmerka za 0,01 mg/kg
0,5–1	brez spremembe
1,01–1,2	zmanjšanje odmerka za 0,01 mg/kg
> 1,2	zmanjšanje odmerka za 0,03 mg/kg

Farmakokinetiko fondaparinuksa danega subkutano enkrat na dan, izmerjeno kot aktivnost anti-Xa, so opredelili pri 24 pediatričnih bolnikih z VTE. Farmakokinetični model pri pediatrični populaciji so razvili s kombiniranjem pediatričnih farmakokinetičnih podatkov s podatki pri odraslih. Po napovedi populacijskega farmakokinetičnega modela so bile vrednosti C_{maxss} in C_{minss} , dosežene pri pediatričnih bolnikih, približno enake kot vrednosti C_{maxss} in C_{minss} , dosežene pri odraslih, kar pomeni, da je režim odmerjanja 0,1 mg/kg/dan ustrezen. Poleg tega so opaženi podatki pri pediatričnih bolnikih v okviru 95-odstotnega intervala napovedi podatkov pri odraslih, kar nadalje dokazuje, da je 0,1 mg/kg/dan ustrezen odmerek pri pediatričnih bolnikih.

Starejši bolniki - Delovanje ledvic lahko s starostjo upada, zato je lahko pri starejših zmanjšana zmogljivost izločanja fondaparinuksa. Pri bolnikih, > 75 let, ki so imeli ortopedsko operacijo in so dobivali fondaparinuks v odmerku 2,5 mg enkrat na dan, je ocenjeni očistek plazme 1,2 do 1,4-krat manjši kot pri bolnikih, < 65 let. Podoben vzorec opazujejo pri zdravljenih bolnikih z DVT in PE.

Okvara ledvic - V primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic (kreatininski očistek > 80 ml/min), ki so imeli ortopedsko operacijo in so dobivali fondaparinuks v odmerku 2,5 mg enkrat na dan, je pri bolnikih z blago okvaro delovanja ledvic (kreatininski očistek 50 do 80 ml/min) plazemski očistek 1,2 do 1,4-krat manjši in v povprečju 2-krat manjši pri bolnikih z zmerno okvaro delovanja ledvic (kreatininski očistek 30 do 50 ml/min). Pri hudi okvari delovanja ledvic (kreatininski očistek < 30 ml/min), je plazemski očistek približno 5-krat manjši kot pri normalnem delovanju ledvic. Pripadajoče vrednosti končnega razpolovnega časa so 29 h pri zmerni okvari in 72 h pri bolnikih s hudo okvaro ledvic. Podoben vzorec opazujejo pri zdravljenih bolnikih z DVT in PE.

Telesna masa - Plazemski očistek fondaparinuksa se povečuje s telesno maso (9 % povečanje na 10 kg).

Spol - Po izenačenju glede na telesno maso razlik med spoloma niso opazili.

Rasa - Prospektivno farmakokinetičnih razlik med rasami niso raziskovali. Vendar raziskave z zdravimi osebami v Aziji (Japonci) niso razkrile drugačnega farmakokinetičnega profila, kot ga imajo zdravi belci. Podobno niso opazili razlik v plazemskem očistku med temnopoltimi in belopoltimi bolniki po ortopedskih operacijah.

Jetrna okvara – Po enkratnem subkutanem odmerku fondaparinuksa se je pri osebah z zmerno okvaro jeter (kategorija B po Child-Pugh-u) skupna (to je vezanega in prostega) vrednost C_{max} in AUC zmanjšala, in sicer C_{max} za 22 %, AUC pa za 39 % v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem jeter. Nižje koncentracije fondaparinuksa v plazmi so pripisali manjši vezavi na ATIII zaradi nižjih koncentracij ATIII v plazmi pri osebah z okvaro jeter in zaradi tega večjemu ledvičnemu očistku fondaparinuksa. Posledično pričakujemo, da se pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter koncentracije prostega fondaparinuksa ne bodo spremenile in na osnovi farmakokinetike odmerka torej ni treba prilagajati.

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter farmakokinetike fondaparinuksa niso raziskovali (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študije s ponavljajočimi odmerki in študije reproduktivne toksičnosti niso razkrile nikakršnega posebnega tveganja, zaradi omejene izpostavljenosti pri raziskovani živalski vrsti pa niso zadostno dokumentirale varnostnih mej.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
voda za injekcije
klorovodikova kislina
natrijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pod 25 °C. Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Injekcijska brizga (1 ml) iz stekla tipa I, s pritrjeno injekcijsko iglo G 27 x 12,7 mm in zaprta z batno zaporko iz klorobutilnega elastomera.

Zdravilo Arixtra 7,5 mg/0,6 ml je na voljo v pakiranjih z 2, 7, 10 in 20 napolnjenih injekcijskih brizg. Na voljo sta dve vrsti injekcijskih brizg:

- injekcijska brizga s škrlatnim batom in samodejnim varnostnim sistemom.
- injekcijska brizga s škrlatnim batom in ročnim varnostnim sistemom.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Subkutano injekcijo se daje na enak način kot s klasično injekcijsko brizgo.

Parenteralne raztopine moramo pred uporabo pregledati na prisotnost delcev in spremembo barve. Napotki za samoinjiciranje so navedeni v navodilu za uporabo.

Arixtra napolnjene injekcijske brizge so opremljene s sistemom za zaščito igle, ki omogoča zaščito pred vbodom z iglo po injiciranju.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi. To zdravilo je namenjeno samo za enkratno uporabo.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve pridobitve: 21. marec 2002
Datum zadnjega podaljšanja: 20. april 2007

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. IME ZDRAVILA

Arixtra 10 mg/0,8 ml raztopina za injiciranje, napolnjena injekcijska brizga

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka napolnjena injekcijska brizga vsebuje 10 mg natrijevega fondaparinuksata v 0,8 ml raztopine za injiciranje.

Pomožne snovi z znanim učinkom: vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni brez natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje.

Raztopina je bistra in brezbarvna do rahlo rumenkasta tekočina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje akutne globoke venske tromboze (DVT) in zdravljenje akutne pljučne embolije (PE) pri odraslih, razen pri hemodinamsko nestabilnih bolnikih ali bolnikih, pri katerih je potrebna tromboliza ali pljučna embolektomija.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek fondaparinuksa je 7,5 mg (bolniki s telesno maso ≥ 50 , ≤ 100 kg) enkrat na dan, apliciran s subkutano injekcijo. Za bolnike s telesno maso < 50 kg je priporočeni odmerek 5 mg. Za bolnike s telesno maso > 100 kg je priporočeni odmerek 10 mg.

Zdravljenje se mora nadaljevati vsaj 5 dni in dokler se ne vzpostavi primerna peroralna antikoagulacija (internacionalno normalizirano razmerje 2 do 3). Čimprej, navadno pa v prvih 72 urah, je treba uvesti sočasno peroralno antikoagulantno zdravljenje. Povprečno trajanje uporabe v kliničnih preskušanjih je bilo 7 dni, klinične izkušnje z zdravljenjem, ki bi trajalo dlje kot 10 dni, so omejene.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki - Prilagajanje odmerjanja ni potrebno. Pri bolnikih, starih 75 let ali več, je treba fondaparinuks uporabljati previdno, ker se delovanje ledvic s starostjo zmanjšuje (glejte poglavje 4.4).

Ledvična okvara - Pri bolnikih z zmernimi okvarami ledvic je treba fondaparinuks uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).

S podskupino bolnikov, ki imajo tako preveliko telesno maso (> 100 kg) kot tudi zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 30-50 ml/min), nimamo nobenih izkušenj. V tej podskupini lahko po začetnem 10-miligramskem dnevnem odmerku na podlagi farmakokinetičnega modeliranja preudarimo možnost zmanjšanja dnevnega odmerka na 7,5 mg (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) fondaparinuksa ne smemo uporabljati (glejte poglavje 4.3).

Jetrna okvara - Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je treba fondaparinuks uporabljati previdno, saj študije pri tej skupini bolnikov niso bile izvedene (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Otroci - Zaradi omejenih podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba fondaparinuksa pri otrocih, mlajših od 17 let, ni priporočljiva (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Način uporabe

Fondaparinuks se injicira globoko pod kožo, medtem ko bolnik leži. Mesto injiciranja je treba izmenjavati med levo in desno anterolateralno in levo in desno posterolateralno stranjo trebušne stene. Da se prepreči izgubo zdravila, pri uporabi napolnjene injekcijske brizge pred injiciranjem ne odstranjujte zračnih mehurčkov. Iglo je treba uvesti po celi dolžini navpično v kožno gubo, ki se jo drži s palcem in kazalcem; kožno gubo se mora držati ves čas injiciranja.

Za dodatna navodila za uporabo in ravnanje z zdravilom ter odstranjevanje glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Sveža klinično pomembna krvavitev.
- Akutni bakterijski endokarditis.
- Huda ledvična okvara (kreatininski očistek < 30 ml/min)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Fondaparinuks je namenjen samo za subkutano uporabo. Ne injicirajte ga intramuskularno.

Z zdravljenjem hemodinamsko nestabilnih bolnikov s fondaparinuksom so izkušnje omejene. Nikakršnih izkušenj ni na voljo z bolniki, pri katerih je potrebna tromboliza, embolektomija ali vstavev filtra v veno kavo.

Krvavitev

Fondaparinuks moramo uporabljati previdno pri bolnikih s povečanim tveganjem za krvavitev, kot so bolniki s prirojenimi ali pridobljenimi motnjami strjevanja krvi (npr. število trombocitov $< 50.000/\text{mm}^3$), bolniki z aktivno ulcerativno gastrointestinalno boleznijo, bolniki po nedavni intrakranialni krvavitvi, bolniki, ki so bili pred kratkim operirani na možganih, hrbtenici ali očeh, in zgoraj navedene posebne skupine bolnikov.

Tako kot velja za druga antikoagulantna sredstva, je treba fondaparinuks previdno uporabljati pri bolnikih, ki so pred nedavnim (< 3 dni) imeli operacijo, to pa šele po tistem, ko vzpostavimo kirurško hemostazo.

Sočasno s fondaparinuksom ne smemo uporabljati učinkovin, ki lahko povečajo tveganje za krvavitev. Med te učinkovine spadajo dezirudin, fibrinolitične učinkovine, antagonisti receptorjev GP IIb/IIIa, heparin, heparinoidi ali nizkomolekularni heparin (LMWH). Med zdravljenjem VTE je potrebno sočasno zdravljenje z antagonistom vitamina K v skladu s podatki v poglavju 4.5. Druga antitrombotična zdravila (acetilsalicilna kislina, dipiridamol, sulfpirazon, tiklopidin ali klopidoogrel) in NSAID moramo uporabljati previdno. Če je sočasna uporaba nujna, je potreben skrben nadzor.

Spinalna / Epiduralna anestezija

Pri bolnikih, ki dobivajo fondaparinuks za zdravljenje VTE, ne za profilakso, uporaba spinalne/epiduralne anestezije v primeru kirurških postopkov ni dovoljena.

Starejši bolniki

Pri skupini starejših bolnikov je povečano tveganje za krvavitve. Ledvična funkcija s starostjo na splošno upada, zato je lahko pri starejših bolnikih zmanjšano izločanje in povečana izpostavljenost

fondaparinuksu (glejte poglavje 5.2). Incidence krvavit pri bolnikih na priporočeni shemi zdravljenja DVT ali PE in starih < 65 let, 65-75 let oziroma > 75 let so bile 3,0 %, 4,5 % oziroma 6,5 %. Ustrezne incidence pri bolnikih, ki so prejeli priporočeno shemo enoksaparina za zdravljenje DVT, so bile 2,5 %, 3,6 % oziroma 8,3 %, medtem ko so bile incidence pri bolnikih na priporočeni shemi UFH za zdravljenje PE, 5,5 %, 6,6 % oziroma 7,4 %. Pri starejših bolnikih moramo fondaparinuks uporabljati previdno (glejte poglavje 4.2).

Majhna telesna masa

Pri bolnikih s telesno maso < 50 kg so klinične izkušnje omejene. V tej skupini je treba fondaparinuks previdno uporabljati v dnevnem odmerku 5 mg (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Ledvična okvara

Nevarnost krvavitve narašča z naraščajočo ledvično okvaro. Znano je, da se fondaparinuks izloča večinoma skozi ledvici. Incidence krvavit pri bolnikih, ki so prejeli priporočeno shemo za zdravljenje DVT ali PE in so imeli normalno ledvično funkcijo, blago ledvično okvaro, zmerno ledvično okvaro oziroma hudo ledvično okvaro, so bile 3,0 % (34/1132), 4,4 % (32/733), 6,6 % (21/318) oziroma 14,5 % (8/55). Ustrezne incidence pri bolnikih, ki so bili na priporočeni shemi enoksaparina za zdravljenje DVT, so bile 2,3 % (13/559), 4,6 % (17/368), 9,7 % (14/145) oziroma 11,1 % (2/18), pri bolnikih na priporočeni shemi nefrakcioniranega heparina za zdravljenje PE, pa so bile 6,9 % (36/523), 3,1 % (11/352), 11,1 % (18/162) oziroma 10,7 % (3/28).

Fondaparinuks je pri hudih ledvičnih okvarah (očistek kreatinina < 30 ml/min) kontraindiciran, pri bolnikih z zmernimi ledvičnimi okvarami (očistek kreatinina 30-50 ml/min) pa ga je treba uporabljati previdno. Trajanje zdravljenja ne sme preseči trajanja, ovrednotenega med kliničnim preskušanjem (povprečno 7 dni) (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

S podskupino bolnikov, ki imajo tako preveliko telesno maso (> 100 kg) kot tudi zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 30-50 ml/min), nimamo nobenih izkušenj. Pri teh bolnikih je treba fondaparinuks previdno uporabljati. Po začetnem 10-miligramskem dnevnem odmerku lahko na podlagi farmakokinetičnega modeliranja predvidimo možnost zmanjšanja dnevnega odmerka na 7,5 mg (glejte poglavje 4.2).

Huda jetrna okvara

Uporabo fondaparinuksa je treba skrbno pretehtati zaradi zvečane nevarnosti krvavitve, ki je posledica pomanjkanja koagulacijskih faktorjev pri bolnikih s hudimi okvarami jeter (glejte poglavje 4.2).

Bolniki s trombocitopenijo, povzročeno s heparinom

Pri bolnikih, pri katerih se je kdaj pojavila trombocitopenija, povzročena s heparinom (HIT), je treba fondaparinuks uporabljati previdno. Učinkovitosti in varnosti fondaparinuksa pri bolnikih s HIT tipa II niso formalno proučevali. Fondaparinuks se ne veže na trombocitni faktor 4 in ponavadi ne reagira navzkrižno s serumom bolnikov s trombocitopenijo, povzročeno s heparinom (HIT) tipa II, vendar pa so bila pridobljena redka spontana poročila o HIT pri bolnikih, ki so se zdravili s fondaparinuksom.

Alergija na lateks

Ščitnik igle na napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje suho naravno gumo iz lateksa, ki lahko osebam, občutljivim na lateks, povzroči alergijsko reakcijo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Tveganje krvavitve se poveča pri sočasni uporabi fondaparinuksa in učinkovin, ki lahko povečajo tveganje za krvavitev (glejte poglavje 4.4).

V kliničnih študijah, opravljenih s fondaparinuksom, peroralni antikoagulant (varfarin) niso medsebojno delovali s farmakokinetiko fondaparinuksa; pri 10-miligramskem odmerku, uporabljanem v študijah medsebojnega delovanja, fondaparinuks ni vplival na spremljano antikoagulantno aktivnost (INR) varfarina.

Trombocitni inhibitorji (acetilsalicilna kislina), NSAID (piroksikam) in digoksin niso medsebojno delovali s farmakokinetiko fondaparinuksa. Pri 10-miligramskem odmerku, uporabljanem v študijah medsebojnega delovanja, fondaparinuks ni vplival na čas krvavitve ob sočasnem zdravljenju z acetilsalicilno kislino ali piroksikamom, niti na farmakokinetiko digoksina v stanju dinamičnega ravnovesja.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Klinični podatki o izpostavljenosti med nosečnostjo niso na voljo. Zaradi omejene izpostavljenosti izsledki študij na živalih o vplivu na nosečnost, embrio-fetalni razvoj, porod in postnatalni razvoj niso zadostni. Fondaparinuksa nosečnicam ne smemo predpisovati, razen kadar je nedvoumno potrebno.

Dojenje

Fondaparinuks se pri podganah izloča v mleko, ni pa znano, ali se izloča tudi pri človeku. Med zdravljenjem s fondaparinuksom se dojenja ne priporoča. Vendar je peroralna absorpcija pri dojenčku le malo verjetna.

Plodnost

Na voljo ni podatkov o vplivu fondaparinuksa na plodnost pri človeku. Raziskave na živalih niso pokazale vpliva na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile izvedene.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejše poročani resni neželeni učinki v zvezi s fondaparinuksom so krvavitve (različna mesta krvavitev vključno z redkimi primeri intrakranialnih/intracerebralnih ali retroperitonealnih krvavitev). Pri bolnikih, ki imajo povečano tveganje za krvavitve, moramo fondaparinuks uporabljati previdno. (glejte poglavje 4.4).

Varnost fondaparinuksa so ocenjevali pri:

- 3595 bolnikov po veliki ortopedski operaciji na spodnjih okončinah, ki so se zdravili do 9 dni (zdravilo Arixtra 1,5 mg/0,3 ml in zdravilo Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 327 bolnikov po operaciji zaradi zloma kolka, ki so po začetni enotedenski profilaksi prejeli zdravilo še 3 tedne (zdravilo Arixtra 1,5 mg/0,3 ml in zdravilo Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 1407 bolnikov po operaciji v trebušni votlini, ki so se zdravili do 9 dni (zdravilo Arixtra 1,5 mg/0,3 ml in zdravilo Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 425 internističnih bolnikov s tveganjem trombemboličnih zapletov, ki so se zdravili do 14 dni (zdravilo Arixtra 1,5 mg/0,3 ml in zdravilo Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 10 057 bolnikov, ki so se zdravili zaradi akutnega koronarnega sindroma z nestabilno angino pectoris (UA – *unstable angina*) ali miokardnim infarktom brez dviga segmenta ST (NSTEMI – *non-ST segment elevation myocardial infarction*) (zdravilo Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 6036 bolnikov, ki so se zdravili zaradi akutnega koronarnega sindroma z miokardnim infarktom z dvigom segmenta ST (STEMI – *ST segment elevation myocardial infarction*) (zdravilo Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 2517 bolnikov, ki so se zdravili zaradi venske trombembolije in so prejeli fondaparinuks v povprečju 7 dni (zdravilo Arixtra 5 mg/0,4 ml, zdravilo Arixtra 7,5 mg/0,6 ml in zdravilo Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Te neželene učinke moramo interpretirati v povezavi s kirurškim in internističnim posegom. Profil neželenih učinkov, o katerem so poročali med programom akutnega koronarnega sindroma, je konsistenten z neželenimi učinki zdravila, ugotovljenimi pri preprečevanju VTE.

V nadaljevanju so navedeni neželeni učinki, razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$; $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$; $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\ 000$).

Razvrstitev po organskih sistemih (MedDRA)	pogosti ($\geq 1/100$; $< 1/10$)	občasni ($\geq 1/1000$; $< 1/100$)	redki ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1000$)
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>			pooperacijska okužba rane
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	anemija, pooperacijske krvavitve, krvavitve iz maternice in nožnice*, hemoptiza, hematurija, hematoma, krvavitve dlesni, purpura, epistaksa, gastrointestinalne krvavitve, hemartroza*, očesne krvavitve*, modrice*	trombocitopenija, trombocitemija, nepravilnosti trombocitov, motnje koagulacije	retroperitonealne krvavitve*, hepatične, intrakranialne/ intracerebralne krvavitve*
<i>Bolezni imunskega sistema</i>			alergijske reakcije (vključno z zelo redkimi poročili o angioedemu, anafilaktoidni/ anafilaktični reakciji)
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>			hipokaliemija, zvišanje vrednosti neproteinskega dušika (Npn) ^{1*}
<i>Bolezni živčevja</i>		glavobol	anksioznost, zmedenost, omotica, somnolenca, vrtoglavica
<i>Žilne bolezni</i>			hipotenzija
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>		dispneja	kašelj
<i>Bolezni prebavil</i>		navzea, bruhanje	abdominalna bolečina, dispepsija, gastritis, konstipacija, driska
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>		nenormalno delovanje jeter, zvišanje jetrnih encimov	bilirubinemija
<i>Bolezni kože in podkožja</i>		eritemski izpuščaj, srbenje	
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>		edem, periferni edem, bolečine, povišana telesna temperatura, bolečine v prsih, secerniranje iz rane	reakcija na mestu injiciranja, bolečine v nogah, utrujenost, zardevanje, sinkopa, vročinski valovi, genitalni edem

⁽¹⁾ Npn pomeni neproteinski dušik, kot na primer sečnina, sečna kislina, aminokisliline, ipd.

* Neželeni učinki zdravila so se pojavili pri višjih odmerkih 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml in 10 mg/0,8 ml.

Pediatrična populacija

Varnost fondaparinuksa pri pediatričnih bolnikih ni bila dokazana. V odprti, retrospektivni, nerandomizirani klinični študiji z eno skupino, izvedeni v enem centru, so pri 366 pediatričnih bolnikih z VTE, ki so se zdravili s fondaparinuksom, zabeležili naslednji varnostni profil naslednji: Pojav hudih krvavitev v skladu z opredelitvijo združenja ISTH ($n = 7$; 1,9 %): 1 bolnik (0,3 %) je imel klinično očitno krvavitev, 3 bolniki (0,8 %) so imeli hudo krvavitev, 3 bolniki (0,8 %) pa so imeli hudo krvavitev, zaradi katere je bil potreben kirurški poseg. Zaradi hude krvavitve je bila pri 4 bolnikih potrebna prekinitve zdravljenja s fondaparinuksom, pri 3 bolnikih pa trajna ukinitve zdravljenja.

Poleg tega se je pri 8 bolnikih (2,2 %) pojavila očitna krvavitev, zaradi katere so prejeli zdravilo iz krvi in ki je ni bilo mogoče neposredno pripisati bolnikovi osnovni bolezni, pri 4 bolnikih (1,1 %) pa se je pojavila krvavitev, zaradi katere je bil potreben medicinski ali kirurški poseg. Vsi ti dogodki so povzročili bodisi prekinitve ali trajno ukinitve zdravljenja s fondaparinuksom, razen pri 1 bolniku, pri katerem ukrepa v zvezi s fondaparinuksom niso zabeležili.

Pri dodatnih 65 bolnikih (17,8 %) so poročali o drugih očitnih krvavitvah ali menstrualni krvavitvi, zaradi katere je bil potreben zdravniški posvet in/ali poseg.

Opazili so naslednje neželene dogodke posebnega pomena ($n = 189$, 51,6 %): anemija (27 %), trombocitopenija (18 %), alergijske reakcije (1 %) in hipokaliemija (14 %).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Odmerki fondaparinuksa, ki so večji od priporočene sheme odmerjanja, lahko povečajo tveganje za krvavitve. Antidota za fondaparinuks ne poznamo.

Preveliko odmerjanje, ki je povezano z zapleti krvavenja, zahteva prekinitve zdravljenja in ugotavljanje osnovnega vzroka. Presoditi moramo o primerni terapiji, kot je kirurška hemostaza, nadomeščanje krvi, transfuzija sveže plazme in plazmafereza.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antitrombotiki
Oznaka ATC: B01AX05

Farmakodinamični učinki

Fondaparinuks je sintetični in selektivni zaviralec aktiviranega faktorja X (Xa). Antitrombotični učinek fondaparinuksa je rezultat selektivne inhibicije faktorja Xa preko antitrombina III (antitrombin). S selektivno vezavo na antitrombin fondaparinuks ojača (približno 300-krat) naravno nevtralizacijo faktorja Xa z antitrombinom. Nevtralizacija faktorja Xa prekine kaskado strjevanja krvi in zavre tako tvorbo trombina kot razvoj trombusa. Fondaparinuks ne deaktivira trombina (aktivirani faktor II) in nima učinka na trombocite.

V odmerkih, ki se uporabljajo pri zdravljenju, fondaparinuks ne vpliva, v klinično pomembnem obsegu, na rutinske koagulacijske teste v plazmi, kot so merjenje aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (aPTT), aktiviranega časa nastanka strdka (ACT) ali razmerja protrombinski čas (PT)/internacionalno normalizirano razmerje (INR), niti na čas krvavitve ali fibrinolitično

aktivnost, vendar pa so bila pridobljena redka spontana poročila o podaljšanju aPTT. V večjih odmerkih se lahko pojavijo zmerne spremembe aPTT. Pri 10-miligramskem odmerku, ki so ga uporabljali v študijah medsebojnega delovanja, fondaparinuks ni pomembno vplival na antikoagulacijsko aktivnost (INR) varfarina.

Fondaparinuks ponavadi ne deluje navzkrižno s serumom bolnikov s heparinom inducirano trombocitopenijo (HIT). Vendar pa obstajajo redka spontana poročila o HIT pri bolnikih, zdravljenih s fondaparinuksom.

Klinične študije

Klinični program za fondaparinuks pri zdravljenju venske tromboembolije je bil oblikovan, da bi dokazal učinkovitost fondaparinuksa za zdravljenje globoke venske tromboze (DVT) in pljučne embolije (PE). V kontroliranih kliničnih študijah faze II in III so proučevali več kot 4.874 bolnikov.

Zdravljenje globoke venske tromboze

V randomiziranem, dvojno slepem kliničnem preskušanju pri bolnikih s potrjeno diagnozo akutne simptomatske DVT so fondaparinuks v odmerkih 5 mg (telesna masa < 50 kg), 7,5 mg (telesna masa $\geq$ 50 kg, $\leq$ 100 kg) ali 10 mg (telesna masa > 100 kg) s.c. enkrat na dan primerjali z natrijevim enoksaparinatom v odmerku 1 mg/kg s.c. dvakrat na dan. Zdravili so vsega skupaj 2.192 bolnikov; bolnike iz obeh skupin so zdravili vsaj po 5 dni in do 26 dni dolgo (povprečno po 7 dni). Obe zdravljeni skupini sta dobivali terapijo z antagonistom vitamina K, uvedeno prej kot 72 ur po prvi aplikaciji proučevanega zdravila, ki se je nadaljevala 90 ± 7 dni, z rednimi popravki odmerka, da so dosegli INR 2-3. Končno stanje primarne učinkovitosti je bilo sestavljeno iz potrjene simptomatske recidivne neletalne VTE in smrtne VTE, o katerih so poročali do 97. dne. Dokazali so, da zdravljenje s fondaparinuksom ni bilo slabše od enoksaparina (pogostosti VTE 3,9 % oziroma 4,1 %).

Večjo krvavittev v začetnem obdobju zdravljenja so opazili pri 1,1 % bolnikov s fondaparinuksom in pri 1,2 % tistih z enoksaparinom.

Zdravljenje pljučne embolije

Randomizirano, odprto klinično preskušanje so opravili pri bolnikih z akutno simptomatsko PE. Diagnozo so potrdili z objektivnimi preiskavami (slikanje pljuč, pljučna angiografija ali spiralno slikanje CT). Bolnike, pri katerih so bili potrebni tromboliza ali embolektomija ali filter v veni kavi, so izključili. Randomizirani bolniki so smeli biti predhodno zdravljeni z UFH med presejalno fazo, bolnike, ki so bili več kot 24 ur zdravljeni s terapevtskim odmerkom antikoagulantnega sredstva, in tiste z neobvladano hipertenzijo, pa so izključili. Primerjali so fondaparinuks v odmerkih 5 mg (telesna masa < 50 kg), 7,5 mg (telesna masa > 50 kg, $\leq$ 100 kg) ali 10 mg (telesna masa > 100 kg) s.c. enkrat na dan z i.v. bolusom nefrakcioniranega heparina (5.000 i.e.), ki mu je sledila neprekinjena i.v. infuzija, prilagojena tako, da se je vzdrževala 1,5-2,5-kratna kontrolna vrednost aPTT. Zdravili so vsega skupaj 2.184 bolnikov; bolnike iz obeh skupin so zdravili vsaj po 5 dni in do 22 dni dolgo (povprečno po 7 dni). Obe zdravljeni skupini sta dobivali terapijo z antagonistom vitamina K, navadno uvedeno prej kot 72 ur po prvi aplikaciji proučevanega zdravila, ki se je nadaljevala 90 ± 7 dni, z rednimi popravki odmerka, da so dosegli INR 2-3. Končno stanje primarne učinkovitosti je bilo sestavljeno iz potrjene simptomatske recidivne neletalne VTE in smrtne VTE, o katerih so poročali do 97. dne. Dokazali so, da zdravljenje s fondaparinuksom ni bilo slabše od nefrakcioniranega heparina (pogostosti VTE 3,8 % oziroma 5,0 %).

Večjo krvavittev v začetnem obdobju zdravljenja so opazili pri 1,3 % bolnikov s fondaparinuksom in pri 1,1 % tistih z nefrakcioniranim heparinom.

Zdravljenje venske tromboembolije (VTE) pri pediatričnih bolnikih

Varnost in učinkovitost fondaparinuksa pri pediatričnih bolnikih v prospektivnih randomiziranih kliničnih študijah nista bili dokazani (glejte poglavje 4.2).

V odprti, retrospektivni, nerandomizirani klinični študiji z eno skupino, izvedeni v enem centru, so 366 pediatričnih bolnikov zaporedno zdravili s fondaparinuksom. Od teh 366 bolnikov je bilo 313 bolnikov z diagnozo VTE vključenih v nabor za analizo učinkovitosti, pri čemer je 221 bolnikov poročalo o uporabi fondaparinuksa > 14 dni in drugih antikoagulantov < 33 % celotnega trajanja zdravljenja s fondaparinuksom. Najbolj pogosta vrsta VTE je bila tromboza, povezana s katetrom (N = 179, 48,9 %); 86 bolnikov je imelo tromboze v spodnjih okončinah, 22 bolnikov je imelo tromboze cerebralnega sinusa, 9 bolnikov pa je imelo pljučno embolijo. Bolniki so začeli z jemanjem fondaparinuksa 0,1 mg/kg enkrat na dan, pri čemer so pri bolnikih s telesno maso več kot 20 kg odmerke zaokrožili na najbližjo napolnjeno injekcijsko brizgo (2,5 mg, 5 mg ali 7,5 mg). Pri bolnikih s telesno maso 10–20 kg je odmerjanje temeljilo na telesni masi, brez zaokroževanja na najbližjo napolnjeno injekcijsko brizgo. Koncentracije fondaparinuksa so spremljali po drugem ali tretjem odmerku, dokler niso dosegli terapevtskih ravni. Nato so koncentracije fondaparinuksa sprva spremljali tedensko, pri ambulantnih bolnikih pa potem na 1–3 mesece. Odmerke so prilagodili, da so dosegli najvišjo koncentracijo fondaparinuksa v krvi v terapevtskem razponu 0,5–1,0 mg/l. Največji odmerek ni smel presegati 7,5 mg/dan.

Bolniki so prejeli začetni mediani odmerek približno 0,1 mg/kg telesne mase, kar pomeni mediani odmerek 1,37 mg v skupini s telesno maso < 20 kg, 2,5 mg v skupini s telesno maso od 20 do < 40 kg, 5 mg v skupini s telesno maso od 40 do < 60 kg in 7,5 mg v skupini s telesno maso ≥ 60 kg. Glede na mediane vrednosti je trajalo približno 3 dni, da so v vseh starostnih skupinah dosegli terapevtske ravni (glejte poglavje 5.2). V študiji je bilo mediano trajanje zdravljenja s fondaparinuksom 85,0 dneva (razpon od 1 do 3768 dni).

Primarna učinkovitost je temeljila na izmerjenem deležu pediatričnih bolnikov s popolno raztopitvijo strdka do 3. meseca (± 15 dni). Povzetki popolne raztopitve strdka pri glavnih VTE bolnikov v 3. mesecu so navedeni po starostnih skupinah in skupinah glede na telesno maso v preglednicah 1 in 2.

Preglednica 1. Povzetek popolne raztopitve strdka pri glavnih VTE do 3. meseca po starostnih skupinah

Parameter	< 2 leti (N = 30) n (%)	Od ≥ 2 do < 6 let (N = 61) n (%)	Od ≥ 6 do < 12 let (N = 72) n (%)	Od ≥ 12 do < 18 let (N = 150) n (%)
Popolna raztopitev vsaj enega strdka, n (%)	14 (46,7)	26 (42,6)	38 (52,8)	65 (43,3)
Popolna raztopitev vseh strdkov, n (%)	14 (46,7)	25 (41,0)	37 (51,4)	64 (42,7)

Preglednica 2. Povzetek popolne raztopitve strdka pri glavnih VTE do 3. meseca po skupinah glede na telesno maso

Parameter	< 20 kg (N = 91) n (%)	Od 20 do < 40 kg (N = 78) n (%)	Od 40 do < 60 kg (N = 70) n (%)	≥ 60 kg (N = 73) n (%)
Popolna raztopitev vsaj enega strdka, n (%)	42 (46,2)	42 (53,8)	30 (42,9)	28 (38,4)
Popolna raztopitev vseh strdkov, n (%)	41 (45,1)	42 (53,8)	29 (41,4)	27 (37,0)

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika natrijevega fondaparinuksata temelji na plazemskih koncentracijah fondaparinuksa, kvantitativno izmerjenih z aktivnostjo proti faktorju Xa. Za kalibracijo testa anti-Xa se lahko uporabi samo fondaparinuks (mednarodni standardi heparina ali LMWH za ta namen niso primerni). Zato koncentracijo fondaparinuksa izražamo v miligramih (mg).

Absorpcija

Po subkutani uporabi se fondaparinuks popolno in hitro absorbira (absolutna biološka uporabnost 100 %). Po enkratni subkutani injekciji 2,5 mg fondaparinuksa mladim zdravim osebam je največja

koncentracija v plazmi (povprečna C_{max} = 0,34 mg/l) dosežena v 2 urah po odmerjanju. Polovična vrednost povprečne vrednosti C_{max} v plazmi je dosežena v 25 minutah po odmerjanju.

Pri starejših zdravih osebah je farmakokinetika fondaparinuksa po subkutani uporabi odmerkov od 2 do 8 mg linearna. Po odmerjanju enkrat na dan je stanje dinamičnega ravnovesja v plazmi doseženo po 3 do 4 dneh, z 1,3-kratnim povečanjem C_{max} in AUC.

Ocena povprečnih vrednosti (CV %) farmakokinetičnih parametrov za fondaparinuks v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih po kirurški zamenjavi kolka, ki so prejeli enkrat na dan 2,5 mg fondaparinuksa so: C_{max} (mg/l) – 0,39 (31 %), T_{max} (h) – 2,8 (18 %) in C_{min} (mg/l) – 0,14 (56 %). Pri bolnikih z zlomom kolka, povezanim z njihovo višjo starostjo, so plazemske koncentracije fondaparinuksa v stanju dinamičnega ravnovesja: C_{max} (mg/l) – 0,50 (32 %), C_{min} (mg/l) – 0,19 (58 %).

Pri zdravljenju DVT in PE so pri bolnikih, ki so dobivali fondaparinuks v odmerkih 5 mg (telesna masa < 50 kg), 7,5 mg (telesna masa 50 do vključno 100 kg) in 10 mg (telesna masa > 100 kg) enkrat na dan, za telesno maso prilagojeni odmerki povzročili podobno izpostavljenost po vseh kategorijah telesne mase. Srednje (CV%) ocene farmakokinetičnih parametrov za fondaparinuks v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih z VTE, ki so prejeli predlagano shemo odmerjanja fondaparinuksa enkrat na dan, so: C_{max} (mg/l) – 1,41 (23 %), T_{max} (h) – 2,4 (8 %) in C_{min} (mg/l) – 0,52 (45 %). Ustrezna 5. in 95. percentil sta 0,97 in 1,92 za C_{max} (mg/l) in 0,24 in 0,95 za C_{min} (mg/l).

Porazdelitev

Volumen porazdelitve fondaparinuksa je majhen (7-11 litrov). *In vitro* se fondaparinuks v veliki meri in specifično veže na antitrombinski protein z deležem vezave, ki je v smislu odvisnosti od odmerka odvisna od koncentracije v plazmi (98,6 % do 97,0 % v razponu koncentracije od 0,5 do 2 mg/l). Fondaparinuks se ne veže pomembno na druge proteine plazme, vključno s trombocitnim faktorjem 4 (PF4).

Fondaparinuks se ne veže pomembno na proteine plazme, razen na antitrombin, zato ni pričakovati medsebojnega delovanja z drugimi zdravili zaradi izpodrivanja z vezavnih mest na proteinih.

Biotransformacija

Čeprav ni v celoti ovrednotena, ni dokazov za presnovo fondaparinuksa in zlasti ne za tvorbo aktivnih metabolitov.

Fondaparinuks *in vitro* ne zavira CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ali CYP3A4). Zato ni pričakovati, da bi fondaparinuks medsebojno deloval z drugimi zdravili *in vivo* z zaviranjem metabolizma preko CYP.

Izločanje

Razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) je približno 17 ur pri zdravih mladih osebah in približno 21 ur pri zdravih starejših osebah. Fondaparinuks se izloča preko ledvic, 64 – 77 % v nespremenjeni obliki.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrični bolniki – Parametri farmakokinetike fondaparinuksa danega subkutano enkrat na dan, izmerjeni kot aktivnost proti faktorju Xa, so bili opredeljeni v študiji FDPX-IJS-7001, ki je bila retrospektivna študija pri pediatričnih bolnikih. Približno 60 % bolnikov med potekom zdravljenja ni potrebovalo prilagoditve odmerka za doseganje terapevtske koncentracije fondaparinuksa v krvi (0,5–1,0 mg/l); skoraj 20 % jih je potrebovalo eno prilagoditev odmerka, 11 % jih je potrebovalo dve prilagoditvi odmerka, približno 10 % pa jih je med potekom zdravljenja potrebovalo več kot dve prilagoditvi za doseganje terapevtske koncentracije fondaparinuksa (glejte preglednico 3).

Preglednica 3. Prilagoditve uporabljenega odmerka med študijo FDPX-IJS-7001

Raven anti-Xa na podlagi fondaparinuksa (mg/l)	Prilagoditev odmerka
< 0,3	povečanje odmerka za 0,03 mg/kg
0,3–0,49	povečanje odmerka za 0,01 mg/kg
0,5–1	brez spremembe
1,01–1,2	zmanjšanje odmerka za 0,01 mg/kg
> 1,2	zmanjšanje odmerka za 0,03 mg/kg

Farmakokinetiko fondaparinuksa danega subkutano enkrat na dan, izmerjeno kot aktivnost anti-Xa, so opredelili pri 24 pediatričnih bolnikih z VTE. Farmakokinetični model pri pediatrični populaciji so razvili s kombiniranjem pediatričnih farmakokinetičnih podatkov s podatki pri odraslih. Po napovedi populacijskega farmakokinetičnega modela so bile vrednosti C_{maxss} in C_{minss} , dosežene pri pediatričnih bolnikih, približno enake kot vrednosti C_{maxss} in C_{minss} , dosežene pri odraslih, kar pomeni, da je režim odmerjanja 0,1 mg/kg/dan ustrezen. Poleg tega so opaženi podatki pri pediatričnih bolnikih v okviru 95-odstotnega intervala napovedi podatkov pri odraslih, kar nadalje dokazuje, da je 0,1 mg/kg/dan ustrezen odmerek pri pediatričnih bolnikih.

Starejši bolniki - Delovanje ledvic lahko s starostjo upada, zato je lahko pri starejših zmanjšana zmogljivost izločanja fondaparinuksa. Pri bolnikih, > 75 let, ki so imeli ortopedsko operacijo in so dobivali fondaparinuks v odmerku 2,5 mg enkrat na dan, je ocenjeni očistek plazme 1,2 do 1,4-krat manjši kot pri bolnikih, < 65 let. Podoben vzorec opazujejo pri zdravljenih bolnikih z DVT in PE.

Okvara ledvic - V primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic (kreatininski očistek > 80 ml/min), ki so imeli ortopedsko operacijo in so dobivali fondaparinuks v odmerku 2,5 mg enkrat na dan, je pri bolnikih z blago okvaro delovanja ledvic (kreatininski očistek 50 do 80 ml/min) plazemski očistek 1,2 do 1,4-krat manjši in v povprečju 2-krat manjši pri bolnikih z zmerno okvaro delovanja ledvic (kreatininski očistek 30 do 50 ml/min). Pri hudi okvari delovanja ledvic (kreatininski očistek < 30 ml/min), je plazemski očistek približno 5-krat manjši kot pri normalnem delovanju ledvic. Pripadajoče vrednosti končnega razpolovnega časa so 29 h pri zmerni okvari in 72 h pri bolnikih s hudo okvaro ledvic. Podoben vzorec opazujejo pri zdravljenih bolnikih z DVT in PE.

Telesna masa - Plazemski očistek fondaparinuksa se povečuje s telesno maso (9 % povečanje na 10 kg).

Spol - Po izenačenju glede na telesno maso razlik med spoloma niso opazili.

Rasa - Prospektivno farmakokinetičnih razlik med rasami niso raziskovali. Vendar raziskave z zdravimi osebami v Aziji (Japonci) niso razkrile drugačnega farmakokinetičnega profila, kot ga imajo zdravi belci. Podobno niso opazili razlik v plazemskem očistku med temnopoltimi in belopoltimi bolniki po ortopedskih operacijah.

Jetna okvara – Po enkratnem subkutanem odmerku fondaparinuksa se je pri osebah z zmerno okvaro jeter (kategorija B po Child-Pugh-u) skupna (to je vezanega in prostega) vrednost C_{max} in AUC zmanjšala, in sicer C_{max} za 22 %, AUC pa za 39 % v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem jeter. Nižje koncentracije fondaparinuksa v plazmi so pripisali manjši vezavi na ATIII zaradi nižjih koncentracij ATIII v plazmi pri osebah z okvaro jeter in zaradi tega večjemu ledvičnemu očistku fondaparinuksa. Posledično pričakujemo, da se pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter koncentracije prostega fondaparinuksa ne bodo spremenile in na osnovi farmakokinetike odmerka torej ni treba prilagajati.

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter farmakokinetike fondaparinuksa niso raziskovali (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študije s ponavljajočimi odmerki in študije reproduktivne toksičnosti niso razkrile nikakršnega posebnega tveganja, zaradi omejene izpostavljenosti pri raziskovani živalski vrsti pa niso zadostno dokumentirale varnostnih mej.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
voda za injekcije
klorovodikova kislina
natrijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pod 25 °C. Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Injekcijska brizga (1 ml) iz stekla tipa I, s pritrjeno injekcijsko iglo G 27 x 12,7 mm in zaprta z batno zaporko iz klorobutilnega elastomera.

Zdravilo Arixtra 10 mg/0,8 ml je na voljo v pakiranjih z 2, 7, 10 in 20 napolnjenih injekcijskih brizg. Na voljo sta dve vrsti injekcijskih brizg:

- injekcijska brizga z vijoličastim batom in samodejnim varnostnim sistemom.
- injekcijska brizga z vijoličastim batom in ročnim varnostnim sistemom.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Subkutano injekcijo se daje na enak način kot s klasično injekcijsko brizgo.

Parenteralne raztopine moramo pred uporabo pregledati na prisotnost delcev in spremembo barve. Napotki za samoinjiciranje so navedeni v navodilu za uporabo.

Arixtra napolnjene injekcijske brizge so opremljene s sistemom za zaščito igle, ki omogoča zaščito pred vbodom z iglo po injiciranju.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi. To zdravilo je namenjeno samo za enkratno uporabo.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve pridobitve: 21. marec 2002
Datum zadnjega podaljšanja: 20. april 2007

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) , ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serije

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitve zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE PRESKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora redno posodobljena poročila o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti :

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila ;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml raztopina za injiciranje
natrijev fondaparinuksat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga (0,3 ml) vsebuje 1,5 mg natrijevega fondaparinuksata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: natrijev klorid, vodo za injekcije, klorovodikovo kislino, natrijev hidroksid.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Raztopina za injiciranje, 2 napolnjeni injekcijski brizgi s samodejnim varnostnim sistemom
Raztopina za injiciranje, 7 napolnjenih injekcijskih brizg s samodejnim varnostnim sistemom
Raztopina za injiciranje, 10 napolnjenih injekcijskih brizg s samodejnim varnostnim sistemom
Raztopina za injiciranje, 20 napolnjenih injekcijskih brizg s samodejnim varnostnim sistemom

Raztopina za injiciranje, 2 napolnjeni injekcijski brizgi z ročnim varnostnim sistemom
Raztopina za injiciranje, 10 napolnjenih injekcijskih brizg z ročnim varnostnim sistemom
Raztopina za injiciranje, 20 napolnjenih injekcijskih brizg z ročnim varnostnim sistemom

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Subkutana uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Ščitnik igle na injekcijski brizgi vsebuje lateks, ki lahko povzroči resno alergijsko reakcijo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pod 25 °C. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/02/206/005 – 2 napolnjeni injekcijski brizgi s samodejnim varnostnim sistemom
EU/1/02/206/006 – 7 napolnjenih injekcijskih brizg s samodejnim varnostnim sistemom
EU/1/02/206/007 – 10 napolnjenih injekcijskih brizg s samodejnim varnostnim sistemom
EU/1/02/206/008 – 20 napolnjenih injekcijskih brizg s samodejnim varnostnim sistemom

EU/1/02/206/024 – 2 napolnjeni injekcijski brizgi z ročnim varnostnim sistemom
EU/1/02/206/025 – 10 napolnjenih injekcijskih brizg z ročnim varnostnim sistemom
EU/1/02/206/026 – 20 napolnjenih injekcijskih brizg z ročnim varnostnim sistemom

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

arixtra 1.5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH U**

NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml injekcija
Na fondaparinuks

S.C.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml raztopina za injiciranje
natrijev fondaparinuksat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga (0,5 ml) vsebuje 2,5 mg natrijevega fondaparinuksata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: natrijev klorid, vodo za injekcije, klorovodikovo kislino, natrijev hidroksid.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Raztopina za injiciranje, 2 napolnjeni injekcijski brizgi s samodejnim varnostnim sistemom
Raztopina za injiciranje, 7 napolnjenih injekcijskih brizg s samodejnim varnostnim sistemom
Raztopina za injiciranje, 10 napolnjenih injekcijskih brizg s samodejnim varnostnim sistemom
Raztopina za injiciranje, 20 napolnjenih injekcijskih brizg s samodejnim varnostnim sistemom

Raztopina za injiciranje, 2 napolnjeni injekcijski brizgi z ročnim varnostnim sistemom
Raztopina za injiciranje, 10 napolnjenih injekcijskih brizg z ročnim varnostnim sistemom
Raztopina za injiciranje, 20 napolnjenih injekcijskih brizg z ročnim varnostnim sistemom

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Subkutana ali intravenska uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Ščitnik igle na injekcijski brizgi vsebuje lateks, ki lahko povzroči resno alergijsko reakcijo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pod 25 °C. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/02/206/001 - 2 napolnjeni injekcijski brizgi s samodejnim varnostnim sistemom
EU/1/02/206/002 - 7 napolnjenih injekcijskih brizg s samodejnim varnostnim sistemom
EU/1/02/206/003 - 10 napolnjenih injekcijskih brizg s samodejnim varnostnim sistemom
EU/1/02/206/004 - 20 napolnjenih injekcijskih brizg s samodejnim varnostnim sistemom

EU/1/02/206/021- 2 napolnjeni injekcijski brizgi z ročnim varnostnim sistemom
EU/1/02/206/022- 10 napolnjenih injekcijskih brizg z ročnim varnostnim sistemom
EU/1/02/206/023- 20 napolnjenih injekcijskih brizg z ročnim varnostnim sistemom

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

arixtra 2.5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH U**

NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml injekcija
Na fondaparinuks

s.c./i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Arixtra 5 mg/0,4 ml raztopina za injiciranje
natrijev fondaparinuksat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga (0,4 ml) vsebuje 5 mg natrijevega fondaparinuksata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: natrijev klorid, vodo za injekcije, klorovodikovo kislino, natrijev hidroksid.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Raztopina za injiciranje, 2 napolnjeni injekcijski brizgi s samodejnim varnostnim sistemom
Raztopina za injiciranje, 7 napolnjenih injekcijskih brizg s samodejnim varnostnim sistemom
Raztopina za injiciranje, 10 napolnjenih injekcijskih brizg s samodejnim varnostnim sistemom
Raztopina za injiciranje, 20 napolnjenih injekcijskih brizg s samodejnim varnostnim sistemom

Raztopina za injiciranje, 2 napolnjeni injekcijski brizgi z ročnim varnostnim sistemom
Raztopina za injiciranje, 10 napolnjenih injekcijskih brizg z ročnim varnostnim sistemom
Raztopina za injiciranje, 20 napolnjenih injekcijskih brizg z ročnim varnostnim sistemom

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Subkutana uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Telesna masa do 50 kg

Ščitnik igle na injekcijski brizgi vsebuje lateks, ki lahko povzroči resno alergijsko reakcijo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pod 25 °C. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/02/206/009 - 2 napolnjeni injekcijski brizgi s samodejnim varnostnim sistemom
EU/1/02/206/010 - 7 napolnjenih injekcijskih brizg s samodejnim varnostnim sistemom
EU/1/02/206/011 - 10 napolnjenih injekcijskih brizg s samodejnim varnostnim sistemom
EU/1/02/206/018 - 20 napolnjenih injekcijskih brizg s samodejnim varnostnim sistemom

EU/1/02/206/027- 2 napolnjeni injekcijski brizgi z ročnim varnostnim sistemom
EU/1/02/206/028- 10 napolnjenih injekcijskih brizg z ročnim varnostnim sistemom
EU/1/02/206/033- 20 napolnjenih injekcijskih brizg z ročnim varnostnim sistemom

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

arixtra 5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH U**

NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Arixtra 5 mg/0,4 ml injekcija
Na fondaparinuks

S.C.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml raztopina za injiciranje
natrijev fondaparinuksat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga (0,6 ml) vsebuje 7,5 mg natrijevega fondaparinuksata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: natrijev klorid, vodo za injekcije, klorovodikovo kislino, natrijev hidroksid.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Raztopina za injiciranje, 2 napolnjeni injekcijski brizgi s samodejnim varnostnim sistemom
Raztopina za injiciranje, 7 napolnjenih injekcijskih brizg s samodejnim varnostnim sistemom
Raztopina za injiciranje, 10 napolnjenih injekcijskih brizg s samodejnim varnostnim sistemom
Raztopina za injiciranje, 20 napolnjenih injekcijskih brizg s samodejnim varnostnim sistemom

Raztopina za injiciranje, 2 napolnjeni injekcijski brizgi z ročnim varnostnim sistemom
Raztopina za injiciranje, 10 napolnjenih injekcijskih brizg z ročnim varnostnim sistemom
Raztopina za injiciranje, 20 napolnjenih injekcijskih brizg z ročnim varnostnim sistemom

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Subkutana uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Telesna masa 50-100 kg

Ščitnik igle na injekcijski brizgi vsebuje lateks, ki lahko povzroči resno alergijsko reakcijo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA
--

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE
--

Shranjujte pod 25 °C. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/02/206/012 - 2 napolnjeni injekcijski brizgi s samodejnim varnostnim sistemom
EU/1/02/206/013 - 7 napolnjenih injekcijskih brizg s samodejnim varnostnim sistemom
EU/1/02/206/014 - 10 napolnjenih injekcijskih brizg s samodejnim varnostnim sistemom
EU/1/02/206/019 - 20 napolnjenih injekcijskih brizg s samodejnim varnostnim sistemom

EU/1/02/206/029- 2 napolnjeni injekcijski brizgi z ročnim varnostnim sistemom
EU/1/02/206/030- 10 napolnjenih injekcijskih brizg z ročnim varnostnim sistemom
EU/1/02/206/034- 20 napolnjenih injekcijskih brizg z ročnim varnostnim sistemom

13. ŠTEVILKA SERIJE	
----------------------------	--

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in zdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

arixtra 7.5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH U**

NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml injekcija
Na fondaparinuks

S.C.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Arixtra 10 mg/0,8 ml raztopina za injiciranje
natrijev fondaparinuksat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga (0,8 ml) vsebuje 10 mg natrijevega fondaparinuksata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: natrijev klorid, vodo za injekcije, klorovodikovo kislino, natrijev hidroksid.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Raztopina za injiciranje, 2 napolnjeni injekcijski brizgi s samodejnim varnostnim sistemom
Raztopina za injiciranje, 7 napolnjenih injekcijskih brizg s samodejnim varnostnim sistemom
Raztopina za injiciranje, 10 napolnjenih injekcijskih brizg s samodejnim varnostnim sistemom
Raztopina za injiciranje, 20 napolnjenih injekcijskih brizg s samodejnim varnostnim sistemom

Raztopina za injiciranje, 2 napolnjeni injekcijski brizgi z ročnim varnostnim sistemom
Raztopina za injiciranje, 10 napolnjenih injekcijskih brizg z ročnim varnostnim sistemom
Raztopina za injiciranje, 20 napolnjenih injekcijskih brizg z ročnim varnostnim sistemom

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Subkutana uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Telesna masa nad 100 kg

Ščitnik igle na injekcijski brizgi vsebuje lateks, ki lahko povzroči resno alergijsko reakcijo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pod 25 °C. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/02/206/015 - 2 napolnjeni injekcijski brizgi s samodejnim varnostnim sistemom
EU/1/02/206/016 - 7 napolnjenih injekcijskih brizg s samodejnim varnostnim sistemom
EU/1/02/206/017 - 10 napolnjenih injekcijskih brizg s samodejnim varnostnim sistemom
EU/1/02/206/020 - 20 napolnjenih injekcijskih brizg s samodejnim varnostnim sistemom

EU/1/02/206/031 - 2 napolnjeni injekcijski brizgi z ročnim varnostnim sistemom
EU/1/02/206/032 - 10 napolnjenih injekcijskih brizg z ročnim varnostnim sistemom
EU/1/02/206/035 - 20 napolnjenih injekcijskih brizg z ročnim varnostnim sistemom

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

arixtra 10 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH U**

NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Arixtra 10 mg/0,8 ml injekcija
Na fondaparinuks

S.C.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo
Arixtra 1,5 mg/0,3 ml raztopina za injiciranje
natrijev fondaparinuksat

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Arixtra in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Arixtra
3. Kako uporabljati zdravilo Arixtra
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Arixtra
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Arixtra in za kaj ga uporabljamo

Arixtra je zdravilo, ki pomaga preprečevati nastajanje krvnih strdkov v krvnih žilah (*antitrombotično zdravilo*).

Zdravilo Arixtra vsebuje sintetično učinkovino, imenovano natrijev fondaparinuksat, ki zavre delovanje faktorja strjevanja krvi Xa ("deset-A") v krvi in tako prepreči razvoj neželenih krvnih strdkov (trombozo) v krvnih žilah.

Zdravilo Arixtra se uporablja za:

- preprečevanje tvorbe krvnih strdkov v žilah nog ali pljuč po ortopedskih operacijah (kot so operacije kolka ali kolen) ali po operacijah v trebušni votlini;
- preprečevanje nastajanja krvnih strdkov med obdobjem in po obdobju omejene gibljivosti ; (imobilizacije) zaradi akutne bolezni;
- zdravljenje krvnih strdkov v žilah, ki potekajo blizu površine kože na nogah (*povrhnja venska tromboza*).

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Arixtra

Ne uporabljajte zdravila Arixtra:

- če ste **alergični** na natrijev fondaparinuksat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če **prekomerno krvavite**,
- če imate **bakterijsko okužbo srca**,
- če imate **zelo hudo bolezen ledvic**.

→ Če menite, da se karkoli od navedenega nanaša na vas, o tem **obvestite svojega zdravnika**. V teh primerih zdravila Arixtra **ne** smete uporabljati.

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Arixtra:

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Arixtra se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če ste kdaj imeli zaplete med zdravljenjem s heparinom ali heparinu podobnimi zdravili, ki so povzročili zmanjšanje števila krvnih ploščic (s heparinom inducirano trombocitopenijo);
- če imate tveganje za pojav nenadzorovane krvavitve, vključno z:
 - želodčno razjedo,
 - boleznijo strjevanja krvi,
 - nedavno **možgansko krvavitvijo** (znotrajlobanjska krvavitev),
 - **nedavno operacijo** na možganih, hrbtenici ali očeh;
- če imate hudo jetrno bolezen;
- če imate ledvično bolezen;
- če ste stari 75 let ali več;
- če ste težki manj kot 50 kg.

→ Če se kar koli od navedenega nanaša na vas, o tem **obvestite svojega zdravnika**.

Otroci in mladostniki

Pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 17 let, uporabe zdravila Arixtra niso raziskovali.

Druga zdravila in zdravilo Arixtra

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali bi lahko začeli jemati katerokoli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. Nekatera druga zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Arixtra ali pa zdravilo Arixtra vpliva na delovanje drugih zdravil.

Nosečnost in dojenje

Zdravilo Arixtra se ne sme predpisati nosečnicam, razen če je to nujno potrebno. Med zdravljenjem z zdravilom Arixtra dojenje ni priporočljivo. Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravilo Arixtra vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 23 mg natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni brez natrija.

Injekcijska brizga z zdravilom Arixtra vsebuje lateks

Ščitnik igle na injekcijski brizgi vsebuje lateks, ki lahko osebam, občutljivim na lateks, povzroči resno alergijsko reakcijo.

➔ **Svojemu zdravniku morate** pred začetkom zdravljenja z zdravilom Arixtra **povedati**, če ste alergični na lateks.

3. Kako uporabljati zdravilo Arixtra

Pri uporabi zdravila Arixtra natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočen odmerek je 2,5 mg enkrat na dan v obliki injekcije vsak dan ob istem času.

Če imate bolezen ledvic, se odmerek lahko zmanjša na 1,5 mg enkrat na dan.

Kako uporabljati zdravilo Arixtra

- Zdravilo Arixtra si injicirajte pod kožo (*subkutano*), v kožno gubo v spodnjem predelu trebuha. Injekcijske brizge so napolnjene z natančnim odmerkom, ki ga potrebujete. Za odmerke 2,5 mg in 1,5 mg so na voljo različne injekcijske brizge. **Postopna navodila za uporabo se nahajajo na drugi strani tega navodila.**
- Ne injicirajte zdravila Arixtra v mišico.

Kako dolgo mora trajati zdravljenje z zdravilom Arixtra

Zdravilo Arixtra morate uporabljati tako dolgo, kot vam je predpisal zdravnik, ker zdravilo Arixtra preprečuje razvoj resnega zdravstvenega stanja.

Če ste injicirali prevelik odmerek zdravila Arixtra

Zaradi večje možnosti za pojav krvavitev se čim prej posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Arixtra

- Odmerek injicirajte takoj, ko se spomnite. Ne injicirajte si dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljeni odmerek.
- Če ste v dvomih, kaj storiti, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravila Arixtra ne prenehajte uporabljati brez zdravnikovega nasveta

Če prenehate uporabljati zdravilo prej, kot vam je predpisal zdravnik, ste v nevarnosti, da se vam v venah nog ali pljuč razvije krvni strdek. **Preden prenehate uporabljati zdravilo, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.**

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Stanja, na katera morate biti pozorni

Hude alergijske reakcije (anafilaksija): Te so pri osebah, ki jemljejo zdravilo Arixtra, zelo redke (do 1 od 10.000). Med znaki so:

- oteklost, včasih oteklost obraza ali ust (*angioedem*), ki povzroči težave pri požiranju ali dihanju;
- kolaps.

➔ Če se vam pojavijo ti simptomi, se nemudoma posvetujte z zdravnikom. Nehajte jemati zdravilo Arixtra.

Pogosti neželeni učinki

Pojavijo se lahko pri več kot 1 od 100 bolnikov, ki se zdravijo z zdravilom Arixtra:

- **krvavitev** (na primer iz rane na mestu operacije, razjede želodca, nosu, dlesni, kri v urinu, izkašljevanje krvi, krvavitev iz oči, krvavitev v sklepe, notranja krvavitev v maternici);
- **lokalizirano nabiranje krvi** (v katerem koli organu/telesnem tkivu);
- **anemija** (zmanjšanje števila rdečih krvnih celic);
- **nastanek modric.**

Občasni neželeni učinki

Pojavijo se lahko pri do 1 od 100 bolnikov, ki se zdravijo z zdravilom Arixtra:

- nastanek oteklin (*edemi*);
- siljenje na bruhanje (*navzea*) ali bruhanje;
- glavobol;
- bolečine;
- bolečine v prsih;

- zasoplost;
- kožni izpuščaj ali srbenje;
- izcedek iz rane na mestu operacije;
- zvišana telesna temperatura;
- zmanjšanje ali povečanje števila trombocitov (krvnih celic, potrebnih za strjevanje krvi);
- povečana aktivnost jetrnih encimov.

Redki neželeni učinki

Pojavijo se lahko pri **do 1 od 1.000 bolnikov**, ki se zdravijo z zdravilom Arixtra:

- alergijska reakcija (vključno s srbenjem, oteklostjo, izpuščajem);
- notranja krvavitev v možganih, jetrih ali trebuhu;
- anksioznost ali zmedenost;
- omedlevica ali omotica, nizek krvni tlak;
- zaspanost ali utrujenost;
- zardevanje;
- kašljanje;
- bolečine v nogah ali trebuhu;
- driska ali zaprtost;
- prebavne težave;
- bolečine in zatekanje na mestu injiciranja;
- vnetje rane;
- povečane vrednosti bilirubina (snovi, ki nastaja v jetrih) v krvi;
- povečana količina neproteinskega dušika v krvi;
- zmanjšanje vrednosti kalija v krvi;
- bolečine okrog zgornjega dela trebuha ali zgaga.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Arixtra

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Shranjujte pod 25 °C. Ne zamrzujte.
- Zdravila Arixtra ni treba shranjevati v hladilniku.

Tega zdravila ne smete uporabljati:

- po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli;
- če ste v raztopini opazili kakršnekoli delce ali spremembo barve;
- če je injekcijska brizga poškodovana;
- če ste odprli injekcijsko brizgo in je niste takoj uporabili.

Odstranjevanje injekcijskih brizg

Zdravila in injekcijskih brizg ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Arixtra

- Učinkovina je 1,5 mg natrijevega fondaparinuksata v 0,3 ml raztopine za injiciranje.
- Pomožne snovi so natrijev klorid, voda za injekcije in klorovodikova kislina in/ali natrijev hidroksid za uravnavanje pH (glejte poglavje 2).

Zdravilo Arixtra ne vsebuje sestavin živalskega izvora.

Izgled zdravila Arixtra in vsebina pakiranja

Zdravilo Arixtra je bistra in brezbarvna raztopina za injiciranje. Na voljo je v napolnjeni injekcijski brizgi za enkratno uporabo, ki je opremljena z varnostnim sistemom za preprečevanje vbodnih poškodb z iglo po uporabi. Na voljo je v pakiranjih po 2, 7, 10 in 20 napolnjenih injekcijskih brizg (na trgu ni vseh navedenih pakiranj).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatis ApS

Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan Healthcare BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 900 102 712

France

Viatriis Santé

Tél: + 33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatriis Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Viatriis Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited

Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatriis SIA

Tel: +371 676 055 80

Österreich

Viatriis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

Polska

Viatriis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Viatriis Healthcare, Lda.

Tel: + 351 21 412 72 00

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatriis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatriis Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatriis AB

Tel: + 46 (0)8 630 19 00

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

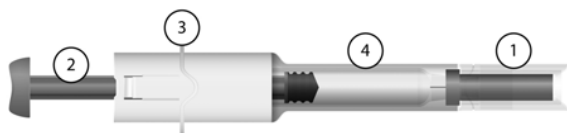
Vrste varnostnih brizg

Za uporabo zdravila Arixtra sta na voljo dve vrsti varnostnih brizg, ki sta zasnovani tako, da preprečita vbodne poškodbe po injiciranju zdravila. Ena vrsta injekcijskih brizg ima **samodejni** druga pa **ročni** sistem za zaščito igle.

Sestavni deli brizge:

- ① Ščitnik igle
- ② Bat
- ③ Držalo za prste
- ④ Varnostni tulec

Slika 1. Injekcijska brizga s **samodejnim** sistemom za zaščito igle

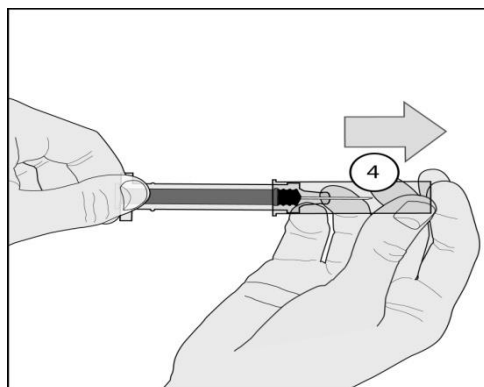


Injekcijska brizga z **ročnim** sistemom za zaščito igle

Slika 2. Injekcijska brizga z **ročnim** sistemom za zaščito igle



Slika 3. Injekcijska brizga z **ročnim** sistemom za zaščito igle. Slika prikazuje varnostni tulec, nameščen preko igle **PO UPORABI**



NAVODILA ZA UPORABO ZDRAVILA ARIXTRA

Navodila za uporabo

Ta navodila veljajo za obe vrsti injekcijskih brizg (s samodejnim in ročnim sistemom za zaščito igle). Kjer se navodila za uporabo injekcijske brizge razlikujejo, je to jasno navedeno.

1. Temeljito si umijte roke z milom in vodo in jih osušite z brisačo.

2. Iz škatle vzemite injekcijsko brizgo in preverite:

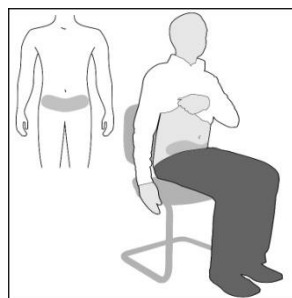
- da datum izteka roka uporabnosti še ni pretečen;
- če je raztopina bistra in brezbarvna ter ne vsebuje delcev;
- da injekcijska brizga še ni bila odprta ali poškodovana.

3. Udobno sedite ali ležite.

Izberite mesto na spodnjem predelu trebuha, vsaj 5 cm od popka (slika A).

Pri dajanju injekcij redno menjavajte levo in desno stran spodnjega predela trebuha. Na ta način boste preprečili pojav neugodja na mestu injiciranja.

Če injiciranje v spodnjem predelu trebuha ni možno, se posvetujte z medicinsko sestro ali zdravnikom.



Slika A

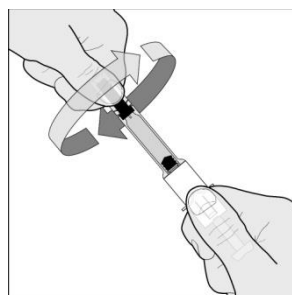
4. Mesto injiciranja očistite z zložencem, namočenim v alkoholu.

5. **Odstranite ščitnik igle** tako, da ga najprej zavrtite (slika B1), nato pa potegnite naravnost stran od telesa injekcijske brizge (slika B2).

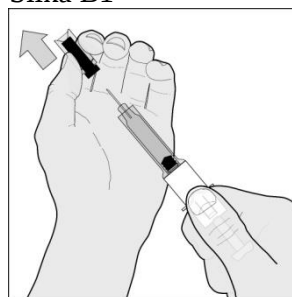
Ščitnik igle zavržite.

Pomembna opomba

- **Ne dotikajte se igle** in pazite, da se igla pred injiciranjem ne dotakne nobene površine.
- Prisotnost majhnega zračnega mehurčka v injekcijski brizgi je normalna. **Pred injiciranjem zračnega mehurčka ne poskušajte odstraniti**, ker lahko pri tem izgubite tudi nekaj zdravila.



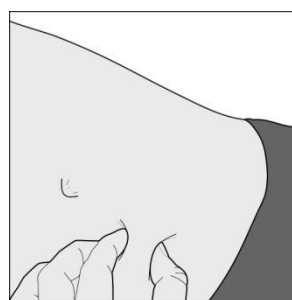
Slika B1



Slika B2

6. Očiščeno kožo nežno stisnite, da nastane kožna guba.

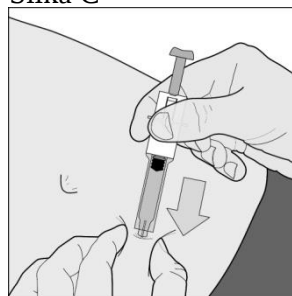
Kožno gubo ves čas injiciranja držite s palcem in kazalcem (slika C).



Slika C

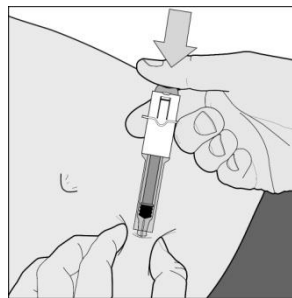
7. Injekcijsko brizgo čvrsto primite za držalo za prste.

Celotno dolžino injekcijske igle zabodite v kožno gubo pod pravim kotom (slika D).



Slika D

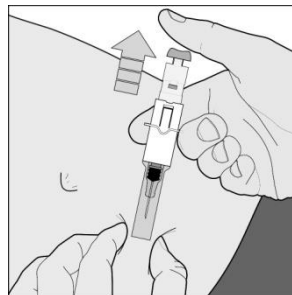
8. S potiskanjem bata navzdol do konca injicirajte VSO vsebino injekcijske brizge (slika E).



Slika E

Injekcijska brizga s samodejnim sistemom

9. Popustite bat in igla se bo samodejno odstranila iz kože ter se umaknila v zaščitni tulec, kjer bo trajno zaprta (slika F).



Slika F

Injekcijska brizga z ročnim sistemom

9. Po injiciranju injekcijsko brizgo z eno roko primite za varnostni tulec, z drugo roko pa primite za držalo za prste in močno povlecite nazaj. S tem boste odblokirali tulec. Tulec potisnite po telesu injekcijske brizge navzgor, dokler ne pokrije injekcijske igle in se zaskoči. Opisano prikazuje slika 3 na začetku tega navodila.

Uporabljene injekcijske brizge ne smete zavreči med gospodinjske odpadke. Injekcijsko brizgo zavržite v skladu z navodili svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo za uporabo
Arixtra 2,5 mg/0,5 ml raztopina za injiciranje
natrijev fondaparinuksat

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Arixtra in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Arixtra
3. Kako uporabljati zdravilo Arixtra
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Arixtra
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Arixtra in za kaj ga uporabljamo

Arixtra je zdravilo, ki pomaga preprečevati nastajanje krvnih strdkov v krvnih žilah (*antitrombotično zdravilo*).

Zdravilo Arixtra vsebuje sintetično učinkovino, imenovano natrijev fondaparinuksat, ki zavre delovanje faktorja strjevanja krvi Xa ("deset-A") v krvi in tako prepreči razvoj neželenih krvnih strdkov (trombozo) v krvnih žilah.

Zdravilo Arixtra se uporablja za:

- preprečevanje tvorbe krvnih strdkov v žilah nog ali pljuč po ortopedskih operacijah (kot so operacije kolka ali kolen) ali po operacijah v trebušni votlini;
- preprečevanje nastajanja krvnih strdkov med obdobjem in po obdobju omejene gibljivosti;
- (imobilizacije) zaradi akutne bolezni;
- zdravljenje nekaterih oblik srčnega infarkta in hude oblike angine pectoris (bolečine, ki je posledica zoženja arterij v srcu);
- zdravljenje krvnih strdkov v žilah, ki potekajo blizu površine kože na nogah (*povrhnja venska tromboza*).

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Arixtra

Ne uporabljajte zdravila Arixtra:

- če ste **alergični** na natrijev fondaparinuksat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če **prekomerno krvavite**;
- če imate **bakterijsko okužbo srca**;
- če imate **zelo hudo bolezen ledvic**.

→ Če menite, da se karkoli od navedenega nanaša na vas, o tem **obvestite svojega zdravnika**. V teh primerih zdravila Arixtra **ne** smete uporabljati.

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Arixtra:

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Arixtra se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če ste kdaj imeli zaplete med zdravljenjem s heparinom ali heparinu podobnimi zdravili, ki so povzročili zmanjšanje števila krvnih ploščic (s heparinom inducirano trombocitopenijo);
- če imate tveganje za pojav nenadzorovane krvavitve, vključno z:
 - želodčno razjedo,
 - boleznijo strjevanja krvi,
 - nedavno **možgansko krvavitvijo** (znotrajlobanjska krvavitev),
 - **nedavno operacijo** na možganih, hrbtenici ali očeh;
- če imate hudo jetrno bolezen;
- če imate ledvično bolezen;
- če ste stari 75 let ali več;
- če ste težki manj kot 50 kg.

→ Če se karkoli od navedenega nanaša na vas, o tem **obvestite svojega zdravnika**.

Otroci in mladostniki

Pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 17 let, uporabe zdravila Arixtra niso raziskovali.

Druga zdravila in zdravilo Arixtra

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali bi lahko začeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. Nekatera druga zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Arixtra ali pa zdravilo Arixtra vpliva na delovanje drugih zdravil.

Nosečnost in dojenje

Zdravilo Arixtra se ne sme predpisati nosečnicam, razen če je to nujno potrebno. Med zdravljenjem z zdravilom Arixtra dojenje ni priporočljivo. Če ste **noseči** ali **dojite**, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravilo Arixtra vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 23 mg natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni brez natrija.

Injekcijska brizga z zdravilom Arixtra lahko vsebuje lateks

Ščitnik igle na injekcijski brizgi lahko vsebuje lateks, ki lahko osebam, občutljivim na lateks, povzroči resno alergijsko reakcijo.

→ **Svojemu zdravniku morate** pred začetkom zdravljenja z zdravilom Arixtra **povedati**, če ste alergični na lateks.

3. Kako uporabljati zdravilo Arixtra

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je 2,5 mg enkrat na dan v obliki injekcije vsak dan ob istem času.

Če imate bolezen ledvic, se odmerek lahko zmanjša na 1,5 mg enkrat na dan.

Kako uporabljati zdravilo Arixtra

- Zdravilo Arixtra si injicirajte pod kožo (*subkutano*), v kožno gubo v spodnjem predelu trebuha. Injekcijske brizge so napolnjene z natančnim odmerkom, ki ga potrebujete. Za odmerke 2,5 mg in 1,5 mg so na voljo različne injekcijske brizge. **Postopna navodila za uporabo se nahajajo na drugi strani tega navodila.** Pri zdravljenju nekaterih oblik srčnega infarkta vam lahko zdravstveno osebje prvi odmerek zdravila aplicira v žilo (*intravensko*).
- **Ne** injicirajte zdravila Arixtra v mišico.

Kako dolgo mora trajati zdravljenje z zdravilom Arixtra

Zdravilo Arixtra morate uporabljati tako dolgo, kot vam je predpisal zdravnik, ker zdravilo Arixtra preprečuje razvoj resnega zdravstvenega stanja.

Če ste injicirali prevelik odmerek zdravila Arixtra

Zaradi večje možnosti za pojav krvavitev se čim prej posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Arixtra

- **Odmerek injicirajte takoj, ko se spomnite. Ne injicirajte si dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljeni odmerek.**
- **Če ste v dvomih, kaj storiti, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.**

Zdravila Arixtra ne prenehajte uporabljati brez zdravnikovega nasveta

Če prenehate uporabljati zdravilo prej, kot vam je predpisal zdravnik, ste v nevarnosti, da se vam v venah nog ali pljuč razvije krvni strdek. **Preden prenehate uporabljati zdravilo, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.**

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Arixtra neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Stanja, na katera morate biti pozorni

Hude alergijske reakcije (anafilaksija): Te so pri osebah, ki jemljejo zdravilo Arixtra, zelo redke (do 1 od 10.000). Med znaki so:

- oteklost, včasih oteklost obraza ali ust (*angioedem*), ki povzroči težave pri požiranju ali dihanju;
- kolaps.

→ Če se vam pojavijo ti simptomi, **se nemudoma posvetujte z zdravnikom. Nehajte jemati zdravilo Arixtra.**

Pogosti neželeni učinki

Pojavijo se lahko pri **več kot 1 od 100 bolnikov**, ki se zdravijo z zdravilom Arixtra:

- **krvavitev** (npr. iz rane na mestu operacije, razjede želodca, nosu, dlesni, kri v urinu, izkašljevanje krvi, krvavitev iz oči, krvavitev v sklepe, notranja krvavitev v maternici);
- **lokalizirano nabiranje krvi** (v katerem koli organu/telesnem tkivu);
- **anemija** (zmanjšanje števila rdečih krvnih celic);
- **nastanek modric.**

Občasni neželeni učinki

Pojavijo se lahko pri **do 1 od 100 bolnikov**, ki se zdravijo z zdravilom Arixtra:

- nastanek oteklin (*edemi*);
- siljenje na bruhanje (*navzea*) ali bruhanje;
- glavobol;
- bolečine;
- bolečine v prsih;
- zasoplost;
- kožni izpuščaj ali srbenje;
- izcedek iz rane na mestu operacije;
- zvišana telesna temperatura;
- zmanjšanje ali povečanje števila trombocitov (krvnih celic, potrebnih za strjevanje krvi);
- povečana aktivnost jetrnih encimov.

Redki neželeni učinki

Pojavijo se lahko pri **do 1 od 1.000 bolnikov**, ki se zdravijo z zdravilom Arixtra:

- alergijska reakcija (vključno s srbenjem, oteklostjo, izpuščajem);
- notranja krvavitev v možganih, jetrih ali trebuhu;
- anksioznost ali zmedenost;
- omedlevica ali omotica, nizek krvni tlak;
- zaspanost ali utrujenost;
- zardevanje;
- kašljanje;
- bolečine v nogah ali trebuhu;
- driska ali zaprtost;
- prebavne težave;
- bolečine in zatekanje na mestu injiciranja;
- vnetje rane;
- okužba rane;
- povečane vrednosti bilirubina (snovi, ki nastaja v jetrih) v krvi;
- povečana količina neproteinskega dušika v krvi;
- zmanjšanje vrednosti kalija v krvi;
- bolečine okrog zgornjega dela trebuha ali zgaga.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Arixtra

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Shranjujte pod 25 °C. Ne zamrzujte.
- Zdravila Arixtra ni treba shranjevati v hladilniku.

Tega zdravila ne smete uporabljati:

- po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli;
- če ste v raztopini opazili kakršnekoli delce ali spremembo barve;
- če je injekcijska brizga poškodovana;
- če ste odprli injekcijsko brizgo in je niste takoj uporabili.

Odstranjevanje injekcijskih brizg:

Zdravila in injekcijskih brizg ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Arixtra

- Učinkovina je 2,5 mg natrijevega fondaparinuksata v 0,5 ml raztopine za injiciranje.
- Pomožne snovi so natrijev klorid, voda za injekcije in klorovodikova kislina in/ali natrijev hidroksid za uravnavanje pH (glejte poglavje 2).

Zdravilo Arixtra ne vsebuje sestavin živalskega izvora.

Izgled zdravila Arixtra in vsebina pakiranja

Zdravilo Arixtra je bistra in brezbarvna raztopina za injiciranje. Na voljo je v napolnjeni injekcijski brizgi za enkratno uporabo, ki je opremljena z varnostnim sistemom za preprečevanje vbodnih poškodb z iglo po uporabi. Na voljo je v pakiranjih po 2, 7, 10 in 20 napolnjenih injekcijskih brizg (na trgu ni vseh navedenih pakiranj).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

Proizvajalec

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatis

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

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatis ApS

Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan Healthcare BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

España

Viatis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 900 102 712

Polska

Viatis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

France

Viatis Santé

Tél: + 33 4 37 25 75 00

Portugal

Viatis Healthcare, Lda.

Tel: + 351 21 412 72 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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

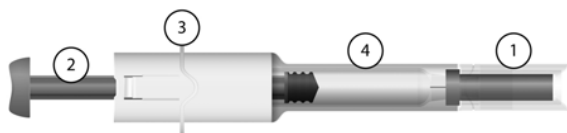
Vrste varnostnih brizg

Za uporabo zdravila Arixtra sta na voljo dve vrsti varnostnih brizg, ki sta zasnovani tako, da preprečita vbodne poškodbe po injiciranju zdravila. Ena vrsta injekcijskih brizg ima **samodejni**, druga pa **ročni** sistem za zaščito igle.

Sestavni deli brizge:

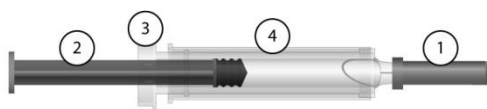
- ① Ščitnik igle
- ② Bat
- ③ Držalo za prste
- ④ Varnostni tulec

Slika 1. Injekcijska brizga s **samodejnim** sistemom za zaščito igle

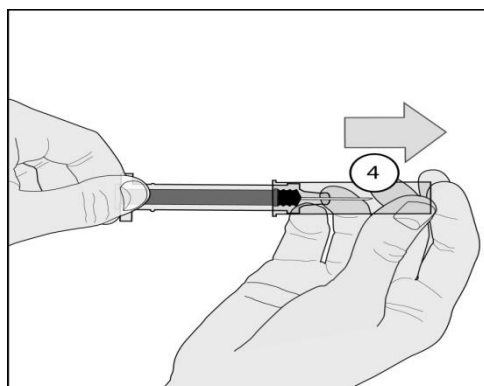


Injekcijska brizga z **ročnim** sistemom za zaščito igle

Slika 2. Injekcijska brizga z **ročnim** sistemom za zaščito igle



Slika 3. Injekcijska brizga z **ročnim** sistemom za zaščito igle. Slika prikazuje varnostni tulec, nameščen preko igle **PO UPORABI**



NAVODILA ZA UPORABO ZDRAVILA ARIXTRA

Navodila za uporabo

Ta navodila veljajo za obe vrsti injekcijskih brizg (s samodejnim in ročnim sistemom za zaščito igle). Kjer se navodila za uporabo injekcijske brizge razlikujejo, je to jasno navedeno.

1. Temeljito si umijte roke z milom in vodo in jih osušite z brisačo.

2. Iz škatle vzemite injekcijsko brizgo in preverite:

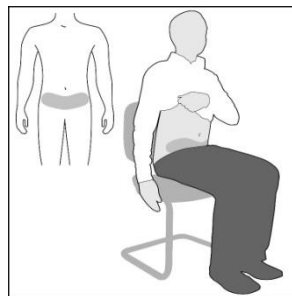
- da datum izteka roka uporabnosti še ni pretečen;
- če je raztopina bistra in brezbarvna ter ne vsebuje delcev;
- da injekcijska brizga še ni bila odprta ali poškodovana.

3. Udobno sedite ali ležite.

Izberite mesto na spodnjem predelu trebuha, vsaj 5 cm od popka (slika A).

Pri dajanju injekcij redno menjavajte levo in desno stran spodnjega predela trebuha. Na ta način boste preprečili pojav neugodja na mestu injiciranja.

Če injiciranje v spodnjem predelu trebuha ni možno, se posvetujte z medicinsko sestro ali zdravnikom.



Slika A

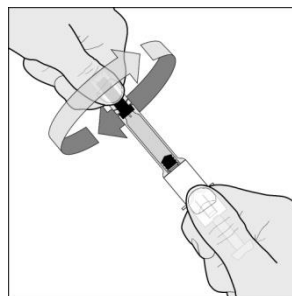
4. Mesto injiciranja očistite z zložencem, namočenim v alkoholu.

5. **Odstranite ščitnik igle** tako, da ga najprej zavrtite (slika B1), nato pa potegnite naravnost stran od telesa injekcijske brizge (slika B2).

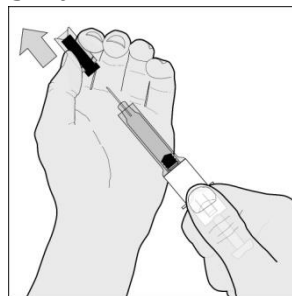
Ščitnik igle zavržite.

Pomembna opomba

- **Ne dotikajte se igle** in pazite, da se igla pred injiciranjem ne dotakne nobene površine.
- Prisotnost majhnega zračnega mehurčka v injekcijski brizgi je normalna. **Pred injiciranjem zračnega mehurčka ne poskušajte odstraniti**, ker lahko pri tem izgubite tudi nekaj zdravila.



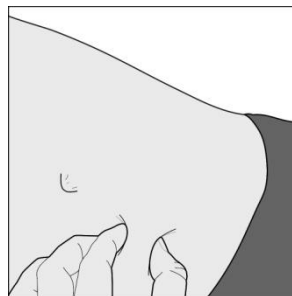
Slika B1



Slika B2

6. Očiščeno kožo nežno stisnite, da nastane kožna guba.

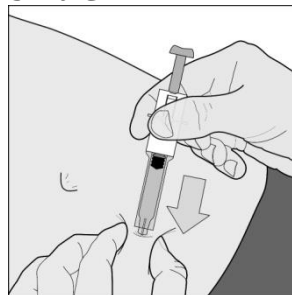
Kožno gubo ves čas injiciranja držite s palcem in kazalcem (slika C).



Slika C

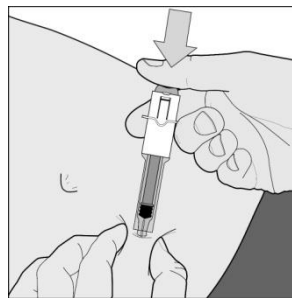
7. Injekcijsko brizgo čvrsto primite za držalo za prste.

Celotno dolžino injekcijske igle zabodite v kožno gubo pod pravim kotom (slika D).



Slika D

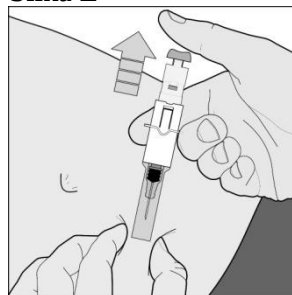
8. S potiskanjem bata navzdol do konca injicirajte VSO vsebino injekcijske brizge (slika E).



Slika E

Injekcijska brizga s samodejnim sistemom

9. Popustite bat in igla se bo samodejno odstranila iz kože ter se umaknila v zaščitni tulec, kjer bo trajno zaprta (slika F).



Slika F

Injekcijska brizga z ročnim sistemom

9. Po injiciranju injekcijsko brizgo z eno roko primite za varnostni tulec, z drugo roko pa primite za držalo za prste in močno povlecite nazaj. S tem boste odblokirali tulec. Tulec potisnite po telesu injekcijske brizge navzgor, dokler ne pokrije injekcijske igle in se zaskoči. Opisano prikazuje slika 3 na začetku tega navodila.

Uporabljene injekcijske brizge ne smete zavreči med gospodinjske odpadke. Injekcijsko brizgo zavrzite v skladu z navodili svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo za uporabo
Arixtra 5 mg/0,4 ml raztopina za injiciranje
Arixtra 7,5 mg/0,6 ml raztopina za injiciranje
Arixtra 10 mg/0,8 ml raztopina za injiciranje
natrijev fondaparinuksat

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Arixtra in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Arixtra
3. Kako uporabljati zdravilo Arixtra
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Arixtra
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Arixtra in za kaj ga uporabljamo

Arixtra je zdravilo, ki ga uporabljamo za zdravljenje ali preprečevanje nastanka krvnih strdkov v krvnih žilah (*antitrombotično zdravilo*).

Zdravilo Arixtra vsebuje sintetično učinkovino, imenovano natrijev fondaparinuksat, ki zavre delovanje faktorja strjevanja krvi Xa ("deset-A") v krvi in tako prepreči razvoj neželenih krvnih strdkov (trombozo) v krvnih žilah.

Zdravilo Arixtra se uporablja za zdravljenje odraslih s krvnimi strdki v žilah nog (*globoka venska tromboza*) **in/ali pljuč** (*pljučna embolija*).

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Arixtra

Ne uporabljajte zdravila Arixtra:

- če ste **alergični** na natrijev fondaparinuksat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če **prekomerno krvavite**;
- če imate **bakterijsko okužbo srca**;
- če imate **zelo hudo bolezen ledvic**.

→ Če menite, da se karkoli od navedenega nanaša na vas, o tem **obvestite svojega zdravnika**. V teh primerih zdravila Arixtra **ne** smete uporabljati.

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Arixtra:

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Arixtra se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če ste kdaj imeli zaplete med zdravljenjem s heparinom ali heparinu podobnimi zdravili, ki so povzročili zmanjšanje števila krvnih ploščic (s heparinom inducirano trombocitopenijo);

- če imate tveganje za pojav nenadzorovane krvavitve, vključno z:
 - želodčno razjedo,
 - boleznijo strjevanja krvi,
 - nedavno **možgansko krvavitvijo** (znotrajlobanjska krvavitev),
 - **nedavno operacijo** na možganih, hrbtenici ali očeh;
 - če imate hudo jetrno bolezen;
 - če imate ledvično bolezen;
 - če ste stari 75 let ali več.
- Če se karkoli od navedenega nanaša na vas, o tem **obvestite svojega zdravnika**.

Otroci in mladostniki

Pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 17 let, uporaba zdravila Arixtra niso raziskovali.

Druga zdravila in zdravilo Arixtra

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali bi lahko začeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. Nekatera druga zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Arixtra ali pa zdravilo Arixtra vpliva na delovanje drugih zdravil.

Nosečnost in dojenje

Zdravilo Arixtra se ne sme predpisati nosečnicam, razen če je to nujno potrebno. Med zdravljenjem z zdravilom Arixtra dojenje ni priporočljivo. Če ste **noseči** ali **dojite**, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravilo Arixtra vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 23 mg natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni brez natrija.

Injekcijska brizga z zdravilom Arixtra vsebuje lateks

Ščitnik igle na injekcijski brizgi vsebuje lateks, ki lahko osebam, občutljivim na lateks, povzroči resno alergijsko reakcijo.

→ **Svojemu zdravniku morate** pred začetkom zdravljenja z zdravilom Arixtra **povedati**, če ste alergični na lateks.

3. Kako uporabljati zdravilo Arixtra

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Telesna masa	Običajni odmerek
manjša od 50 kg	5 mg enkrat na dan
od 50 kg do 100 kg	7,5 mg enkrat na dan
večja od 100 kg	10 mg enkrat na dan. Če imate zmerno okvaro ledvic, se lahko ta odmerek zmanjša na 7,5 mg enkrat na dan.

Zdravilo si morate injicirati vsak dan ob približno istem času.

Kako uporabljati zdravilo Arixtra

- Zdravilo Arixtra si injicirajte pod kožo (*subkutano*), v kožno gubo v spodnjem predelu trebuha. Injekcijske brizge so napolnjene z natančnim odmerkom, ki ga potrebujete. Za odmerke 5 mg, 7,5 mg in 10 mg so na voljo različne injekcijske brizge. **Postopna navodila za uporabo se nahajajo na drugi strani tega navodila.**
- **Ne** injicirajte zdravila Arixtra v mišico.

Kako dolgo mora trajati zdravljenje z zdravilom Arixtra

Zdravilo Arixtra morate uporabljati tako dolgo, kot vam je predpisal zdravnik, ker zdravilo Arixtra preprečuje razvoj resnega zdravstvenega stanja.

Če ste injicirali prevelik odmerek zdravila Arixtra

Zaradi večje možnosti za pojav krvavitev se čim prej posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Arixtra

- **Odmerek injicirajte takoj, ko se spomnite. Ne injicirajte si dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljeni odmerek.**
- **Če ste v dvomih, kaj storiti, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.**

Zdravila Arixtra ne prenehajte uporabljati brez zdravnikovega nasveta

Če prenehate uporabljati zdravilo prej, kot vam je predpisal zdravnik, zdravljenje krvnega strdka morda ne bo zadostno. V tem primeru tudi obstaja možnost, da se vam v venah nog ali pljuč ponovno razvije krvni strdek. **Preden prenehate uporabljati zdravilo, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.**

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Stanja, na katera morate biti pozorni

Hude alergijske reakcije (anafilaksija): Te so pri osebah, ki jemljejo zdravilo Arixtra, zelo redke (do 1 od 10.000). Med znaki so:

- oteklost, včasih oteklost obraza ali ust (*angioedem*), ki povzroči težave pri požiranju ali dihanju;
- kolaps.

→ Če se vam pojavijo ti simptomi, **se nemudoma posvetujte z zdravnikom. Nehajte jemati zdravilo Arixtra.**

Pogosti neželeni učinki

Pojavijo se lahko pri **več kot 1 od 100 bolnikov**, ki se zdravijo z zdravilom Arixtra.

- **krvavitev** (na primer iz rane na mestu operacije, razjede želodca, nosu, dlesni, kri v urinu, izkašljevanje krvi, krvavitev iz oči, krvavitev v sklepe, notranja krvavitev v maternici);
- **lokalizirano nabiranje krvi** (v katerem koli organu/telesnem tkivu);
- **anemija** (zmanjšanje števila rdečih krvnih celic);
- **nastanek modric.**

Občasni neželeni učinki

Pojavijo se lahko pri **do 1 od 100 bolnikov**, ki se zdravijo z zdravilom Arixtra:

- oteklina (*edem*);
- glavobol;
- bolečina;
- bolečine v prsih;
- zasoplost;
- kožni izpuščaj ali srbenje;
- izcedek iz rane na mestu operacije;
- zvišana telesna temperatura;
- siljenje na bruhanje (*navzea*) ali bruhanje;

- zmanjšanje ali povečanje števila trombocitov (krvnih celic, potrebnih za strjevanje krvi);
- povečana aktivnost jetrnih encimov.

Redki neželeni učinki

Pojavijo se lahko pri **do 1 od 1.000 bolnikov**, ki se zdravijo z zdravilom Arixtra:

- alergijska reakcija (vključno s srbenjem, oteklostjo, izpuščajem);
- notranja krvavitev v možganih, jetrih ali trebuhu;
- anksioznost ali zmedenost;
- omedlevica ali omotica, nizek krvni tlak;
- zaspanost ali utrujenost;
- zardevanje;
- kašljanje;
- bolečina in oteklina na mestu injiciranja;
- vnetje rane;
- povečanje vrednosti neproteinskega dušika v krvi.
- bolečine v nogah ali trebuhu (želodcu);
- prebavne težave;
- driska ali zaprtost;
- povečanje vrednosti bilirubina (snovi, ki nastaja v jetrih) v krvi;
- zmanjšanje vrednosti kalija v krvi;
- bolečine okrog zgornjega dela trebuha ali zgaga.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Arixtra

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Shranjujte pod 25 °C. Ne zamrzujte.
- Zdravila Arixtra ni treba shranjevati v hladilniku.

Tega zdravila smete uporabljati:

- po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli;
- če ste v raztopini opazili kakršnekoli delce ali spremembo barve;
- če je injekcijska brizga poškodovana;
- če ste odprli injekcijsko brizgo in je niste takoj uporabili.

Odstranjevanje injekcijskih brizg:

Zdravila in injekcijskih brizg ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Arixtra

Učinkovina je:

- 5 mg natrijevega fondaparinuksata v 0,4 ml raztopine za injiciranje.
- 7,5 mg natrijevega fondaparinuksata v 0,6 ml raztopine za injiciranje.

- 10 mg natrijevega fondaparinuksata v 0,8 ml raztopine za injiciranje.

Pomožne snovi so natrijev klorid, voda za injekcije in klorovodikova kislina in/ali natrijev hidroksid za uravnavanje pH (glejte poglavje 2).

Zdravilo Arixtra ne vsebuje sestavin živalskega izvora.

Izgled zdravila Arixtra in vsebina pakiranja

Zdravilo Arixtra je bistra in brezbarvna do rahlo rumena raztopina za injiciranje. Na voljo je v napolnjeni injekcijski brizgi za enkratno uporabo, ki je opremljena z varnostnim sistemom za preprečevanje vbodnih poškodb z iglo po uporabi. Zdravilo Arixtra je na voljo v pakiranjih po 2, 7, 10 in 20 napolnjenih injekcijskih brizg (na trgu ni vseh navedenih pakiranj).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Viatis ApS
Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

Viatis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatis Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

España

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

France

Viatriis Santé
Tél: + 33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Viatriis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatriis SIA
Tel: +371 676 055 80

Polska

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

Portugal

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

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

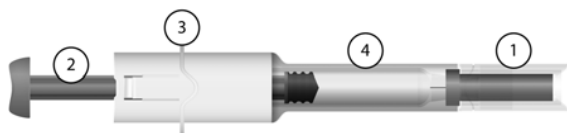
Vrste varnostnih brizg

Za uporabo zdravila Arixtra sta na voljo dve vrsti varnostnih brizg, ki sta zasnovani tako, da preprečita vbodne poškodbe po injiciranju zdravila. Ena vrsta injekcijskih brizg ima **samodejni** druga pa **ročni** sistem za zaščito igle.

Sestavni deli brizge:

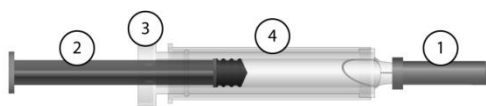
- ① Ščitnik igle
- ② Bat
- ③ Držalo za prste
- ④ Varnostni tulec

Slika 1. Injekcijska brizga s **samodejnim** sistemom za zaščito igle

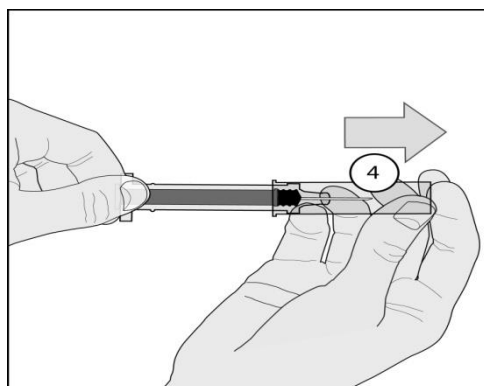


Injekcijska brizga z **ročnim** sistemom za zaščito igle

Slika 2. Injekcijska brizga z **ročnim** sistemom za zaščito igle



Slika 3. Injekcijska brizga z **ročnim** sistemom za zaščito igle. Slika prikazuje varnostni tulec, nameščen preko igle **PO UPORABI**



NAVODILA ZA UPORABO ZDRAVILA ARIXTRA

Navodila za uporabo

Ta navodila veljajo za obe vrsti injekcijskih brizg (s samodejnim in ročnim sistemom za zaščito igle). Kjer se navodila za uporabo injekcijske brizge razlikujejo, je to jasno navedeno.

1. Temeljito si umijte roke z milom in vodo in jih osušite z brisačo.

2. Iz škatle vzemite injekcijsko brizgo in preverite:

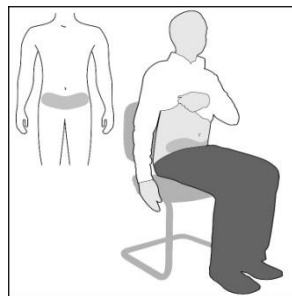
- da datum izteka roka uporabnosti še ni pretečen;
- če je raztopina bistra in brezbarvna ter ne vsebuje delcev;
- da injekcijska brizga še ni bila odprta ali poškodovana.

3. Udobno sedite ali ležite.

Izberite mesto na spodnjem predelu trebuha, vsaj 5 cm od popka (slika A).

Pri dajanju injekcij redno menjavajte levo in desno stran spodnjega predela trebuha. Na ta način boste preprečili pojav neugodja na mestu injiciranja.

Če injiciranje v spodnjem predelu trebuha ni možno, se posvetujte z medicinsko sestro ali zdravnikom.



Slika A

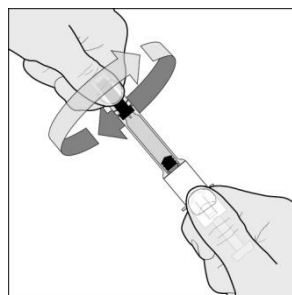
4. Mesto injiciranja očistite z zložencem, namočenim v alkoholu.

5. **Odstranite ščitnik igle** tako, da ga najprej zavrtite (slika B1), nato pa potegnite naravnost stran od telesa injekcijske brizge (slika B2).

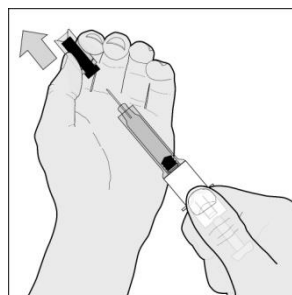
Ščitnik igle zavrzite.

Pomembna opomba

- **Ne dotikajte se igle** in pazite, da se igla pred injiciranjem ne dotakne nobene površine.
- Prisotnost majhnega zračnega mehurčka v injekcijski brizgi je normalna. **Pred injiciranjem zračnega mehurčka ne poskušajte odstraniti**, ker lahko pri tem izgubite tudi nekaj zdravila.



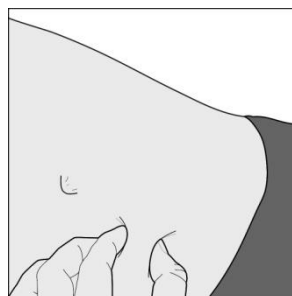
Slika B1



Slika B2

6. Očiščeno kožo nežno stisnite, da nastane kožna guba.

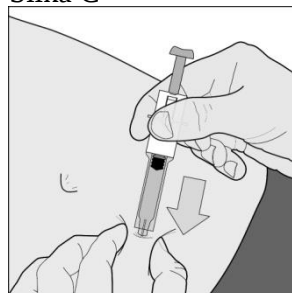
Kožno gubo ves čas injiciranja držite s palcem in kazalcem (slika C).



Slika C

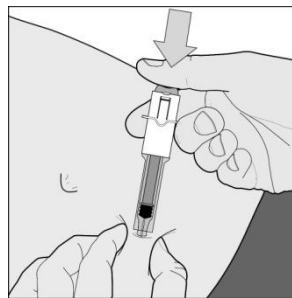
7. Injekcijsko brizgo čvrsto primite za držalo za prste.

Celotno dolžino injekcijske igle zabodite v kožno gubo pod pravim kotom (slika D).



Slika D

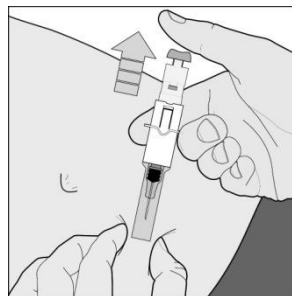
8. S potiskanjem bata navzdol do konca injicirajte VSO vsebino injekcijske brizge (slika E).



Slika E

Injekcijska brizga s samodejnim sistemom

9. Popustite bat in igla se bo samodejno odstranila iz kože ter se umaknila v zaščitni tulec, kjer bo trajno zaprta (slika F).



Slika F

Injekcijska brizga z ročnim sistemom

9. Po injiciranju injekcijsko brizgo z eno roko primite za varnostni tulec, z drugo roko pa primite za držalo za prste in močno povlecite nazaj. S tem boste odblokirali tulec. Tulec potisnite po telesu injekcijske brizge navzgor, dokler ne pokrije injekcijske igle in se zaskoči. Opisano prikazuje slika 3 na začetku tega navodila.

Uporabljene injekcijske brizge ne smete zavreči med gospodinjske odpadke. Injekcijsko brizgo zavrzite v skladu z navodili svojega zdravnika ali farmacevta.