

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań, ampułko-strzykawka.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułko-strzykawka (0,3 ml) zawiera 1,5 mg soli sodowej fondaparynuksu.

Substancja(e) pomocnicza(e) o znanym działaniu: Zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę i dlatego jest uznawany za zasadniczo niezawierający sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Roztwór jest klarownym i bezbarwnym płynem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Zapobieganie żylnym incydom zakrzepowo-zatorowym (ang. VTE) u osób dorosłych poddawanych dużym ortopedycznym zabiegom chirurgicznym kończyn dolnych, takim jak operacja złamania szyjki kości udowej, duże zabiegi chirurgiczne stawu kolanowego lub zabieg wymiany stawu biodrowego.

Zapobieganie żylnym incydom zakrzepowo-zatorowym (ang. VTE) u osób dorosłych poddawanych zabiegom chirurgicznym w obrębie jamy brzusznej, u których istnieje duże ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, np. pacjenci operowani z powodu nowotworu w jamie brzusznej (patrz punkt 5.1).

Zapobieganie żylnym incydom zakrzepowo-zatorowym (ang. VTE) u dorosłych pacjentów nie poddawanych leczeniu zabiegowemu, którzy są w grupie dużego ryzyka wystąpienia VTE i którzy są unieruchomieni z powodu ostrej choroby, takiej jak niewydolność serca i (lub) ostre zaburzenia oddechowe i (lub) ostre zakażenia lub choroba zapalna.

Leczenie osób dorosłych z ostrą, objawową, samoistną zakrzepicą żył powierzchownych kończyn dolnych bez współistniejącej zakrzepicy żył głębokich (patrz punkty 4.2 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Pacjenci poddawani dużym ortopedycznym zabiegom chirurgicznym lub zabiegom chirurgicznym w obrębie jamy brzusznej.

Zalecana dawka fondaparynuksu wynosi 2,5 mg raz na dobę, podawana we wstrzyknięciu podskórnym, po zabiegu chirurgicznym.

Początkową dawkę należy podać 6 godzin po zakończeniu zabiegu chirurgicznego, pod warunkiem zachowanej hemostazy.

Leczenie należy kontynuować, aż do czasu zmniejszenia ryzyka wystąpienia żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych, zwykle do czasu, gdy pacjent będzie mógł chodzić, co najmniej przez 5 do 9 dni po zabiegu chirurgicznym. Doświadczenia pokazują, że u pacjentów poddanych operacji z powodu złamania szyjki kości udowej, ryzyko wystąpienia VTE utrzymuje się ponad 9 dni po zabiegu chirurgicznym. U tych pacjentów należy rozważyć stosowanie przedłużonego leczenia zapobiegawczego fondaparynuksiem przez dodatkowych 24 dni (patrz punkt 5.1).

Pacjenci internistyczni, którzy są w grupie dużego ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych opierając się na indywidualnej ocenie ryzyka.

Zalecana dawka fondaparynuksu wynosi 2,5 mg raz na dobę, podawana we wstrzyknięciu podskórnym. Czas trwania leczenia wynoszący 6-14 dni został klinicznie zbadany u pacjentów internistycznych (patrz punkt 5.1).

Leczenie zakrzepicy żył powierzchownych

Zalecana dawka fondaparynuksu wynosi 2,5 mg raz na dobę, podawana we wstrzyknięciu podskórnym. Zastosowanie dawki 2,5 mg jest właściwe u pacjentów z ostrą, objawową, samoistną, izolowaną zakrzepicą żył powierzchownych kończyn dolnych na odcinku co najmniej 5 cm, potwierdzoną badaniem ultrasonograficznym lub innymi obiektywnymi metodami. Leczenie należy rozpocząć możliwie najwcześniej po ustaleniu rozpoznania, lecz po upewnieniu się, że nie współistnieje zakrzepica żył głębokich lub zakrzepica żył powierzchownych na odcinku mniejszym niż 3 cm od ujścia żyły podkolanowej do żyły udowej. Leczenie należy prowadzić przez co najmniej 30 dni, lecz nie dłużej niż przez 45 dni u pacjentów z dużym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych (patrz punkty 4.4 i 5.1). Samodzielne wykonywanie wstrzyknięć przez pacjenta można zalecać u osób, które chcą i są w stanie to robić. Lekarz powinien udzielić szczegółowej i jasnej instrukcji jak należy samodzielnie wstrzykiwać lek.

- *Pacjenci poddawani zabiegom chirurgicznym lub innym procedurom inwazyjnym*
W przypadkach zakrzepicy żył powierzchownych u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym lub innym procedurom inwazyjnym, fondaparynuksu nie należy podawać, jeśli to możliwe, w ciągu 24 godzin przed zabiegiem. Leczenie fondaparynuksiem może wznowić co najmniej 6 godzin po zabiegu, jeśli uzyska się hemostazę.

Szczególne populacje

U pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym, ≥ 75 lat i (lub) z masą ciała < 50 kg i (lub) z zaburzeniem czynności nerek z klirensiem kreatyniny w zakresie od 20 do 50 ml/min odpowiednie wybranie czasu pierwszego wstrzyknięcia fondaparynuksu wymaga ścisłego stosowania się do ustalonych zasad.

Pierwsze podanie fondaparynuksu powinno być wykonane nie wcześniej niż 6 godzin po zakończeniu zabiegu operacyjnego. Nie należy wstrzykiwać preparatu, jeżeli nie ma ustalonej hemostazy (patrz punkt 4.4).

Zaburzenie czynności nerek

- *Zapobieganie VTE.* Fondaparynuksu nie należy stosować u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 20 ml/min (patrz punkt 4.3). U pacjentów z klirensiem kreatyniny od 20 do 50 ml/min dawkę należy zmniejszyć do 1,5 mg raz na dobę (patrz punkty 4.4 i 5.2). U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny > 50 ml/min) nie jest wymagane zmniejszenie dawki.
- *Leczenie zakrzepicy żył powierzchownych.* Fondaparynuksu nie należy stosować u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 20 ml/min (patrz punkt 4.3). U pacjentów z klirensiem kreatyniny od 20 do 50 ml/min dawkę leku należy zmniejszyć do 1,5 mg raz na dobę (patrz punkty 4.4 i 5.2). Nie jest konieczne zmniejszenie dawki u pacjentów z lekką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny > 50 ml/min). Bezpieczeństwo i skuteczność dawki 1,5 mg nie były przedmiotem badań (patrz punkt 4.4).

Zaburzenie czynności wątroby

- *Zapobieganie VTE.* Nie ma konieczności modyfikacji dawki leku u pacjentów z lekkim lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. Należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, ponieważ działanie leku w tej grupie pacjentów nie było badane (patrz punkty 4.4 i 5.2).
- *Leczenie zakrzepicy żył powierzchownych.* Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność fondaparynuksu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby nie były przedmiotem badań, dlatego też nie zaleca się stosowania leku w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Fondaparynuks nie jest zalecany do stosowania u dzieci poniżej 17 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Mała masa ciała

- *Zapobieganie VTE.* U pacjentów o masie ciała <50 kg jest zwiększone ryzyko krwawienia. Eliminacja fondaparynuksu z organizmu zmniejsza się wraz z masą ciała. Należy zachować ostrożność stosując fondaparynuks w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4).
- *Leczenie zakrzepicy żył powierzchownych.* Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność fondaparynuksu u pacjentów o masie ciała <50 kg nie były przedmiotem badań, dlatego też nie zaleca się stosowania leku w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Fondaparynuks jest podawany w głębokim podskórnym wstrzyknięciu pacjentowi leżącemu. Miejsca podawania należy zmieniać na przemian między lewą i prawą przednio-boczną ścianą brzucha, a lewą i prawą tylną-boczną ścianą brzucha. W celu uniknięcia utraty leku podczas stosowania ampułko-strzykawki, nie należy opróżniać strzykawki z pęcherzyków powietrza przed wstrzyknięciem preparatu. Igłę należy wprowadzić na całą jej długość, prostopadle w fałd skóry, trzymany między kciukiem a palcem wskazującym; fałd skóry należy trzymać przez cały czas trwania wstrzykiwania leku.

Dodatkowa instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- czynne, klinicznie znaczące krwawienie
- ostre bakteryjne zapalenie wsierdza
- ciężkie zaburzenie czynności nerek z klirensiem kreatyniny < 20 ml/min.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Fondaparynuks jest przeznaczony tylko do stosowania podskórnego. Nie należy podawać leku domięśniowo.

Krwotok

Fondaparynuks należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia krwotoku, takich jak pacjenci z wrodzonymi lub nabytymi zaburzeniami krwawienia (np. liczba płytek krwi <50 000/mm³), z czynną żołądkowo-jelitową chorobą wrzodową i przebyłym ostatnio krwotokiem wewnątrzczaszkowym lub w krótkim czasie po zabiegu operacyjnym mózgu, rdzenia kręgowego lub okulistycznym zabiegu operacyjnym i u specjalnych grup pacjentów przedstawionych poniżej.

- *Zapobieganie VTE.* Leków, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku, nie należy podawać jednocześnie z fondaparynuksiem. Do tych leków zalicza się takie jak: dezyrudin, leki fibrynolityczne, antagoniści receptora GP IIb/IIIa, heparyna, heparynoidy oraz heparyna drobnocząsteczkowa (ang. Low Molecular Weight Heparin - LMWH). Jeżeli zachodzi konieczność jednoczesnego leczenia antagonistą witaminy K to należy je prowadzić zgodnie z informacją zawartą w punkcie 4.5. Inne przeciwplatekcyjne produkty lecznicze (kwas acetylosalicylowy, dipirydamol, sulfinpirazon, tyklopidyna lub klopidogrel) i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) należy stosować z ostrożnością. Jeżeli jednoczesne stosowanie jest niezbędne, to konieczne jest staranne monitorowanie pacjenta.
- *Leczenie zakrzepicy żył powierzchownych.* Należy zachować ostrożność stosując fondaparynuksu u pacjentów przyjmujących jednocześnie inne produkty lecznicze mogące zwiększać ryzyko krwawienia.

Pacjenci z zakrzepicą żył powierzchownych

Przed rozpoczęciem leczenia fondaparynuksiem należy potwierdzić, że zakrzepica występuje na odcinku większym niż 3 cm od ujścia żyły podkolanowej do żyły udowej oraz upewnić się, że nie współistnieje zakrzepica żył głębokich, stosując w tym celu ultrasonograficzny test uciskowy lub inne obiektywne metody diagnostyczne. Brak danych dotyczących stosowania fondaparynuksu w dawce 2,5 mg u pacjentów z zakrzepicą żył powierzchownych na odcinku mniejszym niż 3 cm od ujścia żyły podkolanowej do żyły udowej oraz lub z współistniejącą zakrzepicą żył głębokich (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność fondaparynuksu w dawce 2,5 mg nie były przedmiotem badań w następujących grupach: u pacjentów z zakrzepicą żył powierzchownych spowodowaną skleroterapią lub będącą powikłaniem założonego dostępu dożylnego, u pacjentów z zakrzepicą żył powierzchownych stwierdzoną w okresie poprzednich 3 miesięcy, u pacjentów z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową stwierdzoną w okresie ostatnich 6 miesięcy oraz u pacjentów z czynną chorobą nowotworową (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Znieczulenie rdzeniowe / zewnątrzoponowe

U pacjentów poddawanych dużym ortopedycznym zabiegom chirurgicznym, podczas jednoczesnego stosowania fondaparynuksu i wykonywania rdzeniowego / zewnątrzoponowego znieczulenia lub nakłucia lędźwiowego nie można wykluczyć powstania krwiaka zewnątrzoponowego lub rdzeniowego, który może powodować długotrwałe lub trwałe porażenie. Ryzyko wystąpienia tych rzadkich przypadków może być większe w przypadku założonego na stałe zewnątrzoponowo cewnika w okresie pooperacyjnym lub jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych wpływających na hemostazę.

Pacjenci w podeszłym wieku

Populacja pacjentów w podeszłym wieku ma zwiększone ryzyko wystąpienia krwawień. Ponieważ czynność nerek zazwyczaj słabnie wraz z wiekiem, dlatego u pacjentów w podeszłym wieku może wystąpić zmniejszona eliminacja leku i zwiększona ekspozycja na fondaparynuks (patrz punkt 5.2). U pacjentów w podeszłym wieku należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu (patrz punkt 4.2).

Mała masa ciała

- *Zapobieganie VTE.* Pacjenci z masą ciała <50 kg są w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia krwawienia. Eliminacja fondaparynuksu zmniejsza się wraz z masą ciała. U tych pacjentów należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu (patrz punkt 4.2).
- *Leczenie zakrzepicy żył powierzchownych.* Brak danych klinicznych dotyczących stosowania fondaparynuksu w leczeniu zakrzepicy żył powierzchownych u pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg. Z tego względu nie zaleca się stosowania fondaparynuksu w leczeniu zakrzepicy żył powierzchownych w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności nerek

- *Zapobieganie VTE.* Fondaparynuks jest wydalany głównie przez nerki. Pacjenci z klirensiem kreatyniny <50 ml/min są w grupie zwiększonego ryzyka krwawienia i żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych i należy zachować ostrożność podczas ich leczenia (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2). Dane kliniczne dotyczące pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 30 ml/min są ograniczone.
- *Leczenie zakrzepicy żył powierzchownych.* Fondaparynuksu nie należy stosować u pacjentów z klirensiem kreatyniny <20 ml/min (patrz punkt 4.3). U pacjentów z klirensiem kreatyniny w zakresie od 20 do 50 ml/min dawkę leku należy zmniejszyć do 1,5 mg raz na dobę (patrz punkty 4.2 i 5.2). Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność dawki 1,5 mg nie były przedmiotem badań.

Ciężkie zaburzenie czynności wątroby

- *Zapobieganie VTE.* Nie ma potrzeby dostosowywania dawki fondaparynuksu. Jednakże, z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia krwawienia spowodowanego niedoborem czynników krzepnięcia u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, należy wnikliwie rozważyć stosowanie u nich fondaparynuksu (patrz punkt 4.2).
- *Leczenie zakrzepicy żył powierzchownych.* Brak danych klinicznych dotyczących stosowania fondaparynuksu w leczeniu zakrzepicy żył powierzchownych u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. Z tego względu nie zaleca się stosowania fondaparynuksu w leczeniu zakrzepicy żył powierzchownych w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z trombocytopenią indukowaną przez heparynę

Należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła trombocytopenia indukowana przez heparynę (ang. Heparin Induced Thrombocytopenia - HIT). Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania fondaparynuksu nie były badane u pacjentów z HIT typu II. Fondaparynuks nie wiąże się z czynnikiem płytkowym 4. ani nie reaguje krzyżowo z surowicami pacjentów z HIT typu II. Tym niemniej rzadko otrzymywano spontaniczne zgłoszenia HIT u pacjentów leczonych fondaparynuksiem. Jak dotąd nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy leczeniem fondaparynuksiem i występowaniem HIT.

Alergia na lateks

Nasadka na igłę ampułko-strzykawkę zawiera gumę z naturalnego suchego kauczuku (lateksu), mogącą wywoływać reakcje alergiczne u osób uczulonych na lateks.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ryzyko wystąpienia krwawienia jest większe podczas jednoczesnego podawania fondaparynuksu i środków, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku (patrz punkt 4.4).

Doustne leki przeciwzakrzepowe (warfaryna), inhibitory płytek (kwas acetylosalicylowy), NLPZ (piroksydam) i digoksyna nie wpływały na farmakokinetykę fondaparynuksu. Dawka fondaparynuksu (10 mg), stosowana w badaniach nad interakcjami, była wyższa od dawki zalecanej w obecnych wskazaniach. Fondaparynuks nie wpływał ani na INR podczas leczenia warfaryną, ani na czas krwawienia podczas leczenia kwasem acetylosalicylowym lub piroksydamem, ani na farmakokinetykę digoksyny w stanie równowagi.

Kontynuowanie terapii innym lekiem przeciwzakrzepowym

Na początku kontynuacji leczenia heparyną lub heparyną drobnocząsteczkową z reguły pierwsze wstrzyknięcie leku należy wykonać jeden dzień po ostatnim wstrzyknięciu fondaparynuksu. Jeśli wymagana jest kontynuacja leczenia antagonistą witaminy K, to leczenie fondaparynuksu należy prowadzić do czasu osiągnięcia docelowej wartości INR.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest odpowiednich danych dotyczących stosowania fondaparynuksu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka (płod), przebieg porodu i rozwój pourodzeniowy są niewystarczające. Fondaparynuksu nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Fondaparynuks jest wydzielany do mleka szczerów, ale nie wiadomo, czy fondaparynuks jest wydzielany do mleka ludzkiego. Nie zaleca się karmić piersią podczas leczenia fondaparynuksiem. Jest mało prawdopodobne wchłanianie leku z przewodu pokarmowego u dziecka.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu fondaparynuksu na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach nie wykazano jakiegokolwiek wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi, ciężkimi działaniami niepożądanymi podczas leczenia fondaparynuksiem były powikłania krwotoczne (o różnej lokalizacji, w tym rzadko krwawienia śródczaszkowe, wewnątrzmożgowe i do przestrzeni zewnątrztrzewnowej) oraz niedokrwistość. Należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia (patrz punkt 4.4).

Bezpieczeństwo stosowania fondaparynuksu w dawce 2,5 mg zostało ocenione u 3 595 pacjentów poddanych dużym ortopedycznym zabiegom chirurgicznym kończyn dolnych, leczonych do 9 dni, u 327 pacjentów poddanych operacji z powodu złamania szyjki kości udowej, leczonych przez 3 tygodnie po początkowym leczeniu zapobiegawczym trwającym 1 tydzień, u 1407 pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym w obrębie jamy brzusznej, leczonych do 9 dni i u 425 pacjentów internistycznych, którzy są w grupie ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych, leczonych do 14 dni.

Działania niepożądane zgłaszane przez badaczy, jako co najmniej możliwie związane z fondaparynuksiem są przedstawione w obrębie każdej grupy częstości (bardzo często $\geq 1/10$; często $\geq 1/100$ do $< 1/10$; niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$; rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$; bardzo rzadko $< 1/10\ 000$) i kategorii układów i narządów w kolejności od najcięższych; te reakcje niepożądane należy interpretować w kontekście zabiegu chirurgicznego i internistycznym.

| Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA | Działania niepożądane u pacjentów poddawanych dużym ortopedycznym zabiegom chirurgicznym kończyn dolnych i (lub) zabiegom chirurgicznym w obrębie jamy brzusznej | Działania niepożądane u pacjentów internistycznych |
|--|---|---|
| <i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i> | <i>Rzadko: zakażenie rany pooperacyjnej</i> | |
| <i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i> | <i>Często: krwotok pooperacyjny, niedokrwistość Niezbyt często: krwawienie (krwawienie z nosa, krwawienie żołądkowo-jelitowe, krwiopłucie, krwiomocz,</i> | <i>Często: krwawienie (krwiak, krwiomocz, krwiopłucie, krwawienie z dziąseł) Niezbyt często: niedokrwistość</i> |

| | | |
|--|--|---|
| | krwiak), trombocytopenia, plamica, nadpłytkowość, nieprawidłowości płytek krwi, zaburzenia krzepnięcia | |
| <i>Zaburzenia układu immunologicznego</i> | <i>Rzadko:</i> reakcja alergiczna (w tym bardzo rzadkie zgłoszenia dotyczące obrzęku naczyńioruchowego, reakcji anafilaktoidalnych /anafilaktycznych) | <i>Rzadko:</i> reakcja alergiczna (w tym bardzo rzadkie zgłoszenia dotyczące obrzęku naczyńioruchowego, reakcji anafilaktoidalnych /anafilaktycznych) |
| <i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i> | <i>Rzadko:</i> hipokaliemia | |
| <i>Zaburzenia układu nerwowego</i> | <i>Rzadko:</i> lęk, senność, zawroty głowy, ból głowy, dezorientacja | |
| <i>Zaburzenia naczyniowe</i> | <i>Rzadko:</i> niedociśnienie | |
| <i>Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia</i> | <i>Rzadko:</i> duszność, kaszel | <i>Niezbyt często:</i> duszność |
| <i>Zaburzenia żołądka i jelit</i> | <i>Niezbyt często:</i> nudności, wymioty <i>Rzadko:</i> ból brzucha, niestrawność, zapalenie żołądka, zaparcie, biegunka | |
| <i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i> | <i>Niezbyt często:</i> zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zaburzenia czynności wątroby <i>Rzadko:</i> bilirubinemia | |
| <i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i> | <i>Niezbyt często:</i> wysypka, świąd | <i>Niezbyt często:</i> wysypka, świąd |
| <i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i> | <i>Niezbyt często:</i> obrzęk, obrzęk obwodowy, gorączka, wydzielina z rany <i>Rzadko:</i> ból w klatce piersiowej, zmęczenie, uderzenia gorąca, ból kończyn dolnych, obrzęki narządów płciowych, zaczerwienienie skóry, omdlenie | <i>Niezbyt często:</i> ból w klatce piersiowej |

W innych badaniach oraz w doświadczeniach po wprowadzeniu leku do obrotu rzadko donoszono o przypadkach krwawień wewnątrzczaszkowych (wewnątrzmoźgowych) i pozaotrzewnowych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Dawki fondaparynuksu większe niż zalecane mogą prowadzić do zwiększenia ryzyka krwawienia. Nie jest znane antidotum dla fondaparynuksu.

Należy przerwać leczenie w przypadku przedawkowania leku z towarzyszącymi powikłaniami krwotocznymi i poszukać pierwotnej przyczyny takiego stanu. Należy rozważyć rozpoczęcie

odpowiedniej terapii takiej jak chirurgiczna hemostaza, transfuzja wymienna krwi, przetoczenie świeżej plazmy, plazmafereza.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwzakrzepowe.
kod ATC: B01AX05

Działanie farmakodynamiczne

Fondaparynuks jest syntetycznym i selektywnym inhibitorem aktywnego czynnika X (Xa). Aktywność przeciwzakrzepowa fondaparynuksu jest wynikiem selektywnego hamowania czynnika Xa, za pośrednictwem antytrombiny III (AT III). Poprzez selektywne wiązanie AT III fondaparynuks nasila (około 300 razy) naturalną neutralizację czynnika Xa przez AT III. Neutralizacja czynnika Xa przerywa kaskadę krzepnięcia krwi i hamuje zarówno powstawanie trombiny jak i tworzenie się zakrzepu. Fondaparynuks nie inaktywuje trombiny (aktywnego czynnika II) i nie ma wpływu na czynność płytek.

W dawce 2,5 mg fondaparynuks nie wpływa na rutynowe testy krzepnięcia, takie jak czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. activated partial thromboplastin time - aPTT), czas krzepnięcia po aktywacji (ang. activated clotting time - ACT) lub czas protrombinowy (ang. prothrombin time - PT)/Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany (ang. International Normalised Ratio - INR) w osoczu, ani na czas krwawienia lub aktywność fibrynolityczną osocza. Tym niemniej rzadko otrzymywano spontaniczne zgłoszenia wydłużenia czasu aPTT.

Fondaparynuks nie reaguje krzyżowo z surowicami pacjentów z trombocytopenią indukowaną przez heparynę.

Badania kliniczne

Zapobieganie żylnym incydentom zakrzepowo-zatorowym (ang. VTE) u pacjentów poddanych dużym ortopedycznym zabiegom chirurgicznym kończyn dolnych leczonych do 9 dni

Celem programu badań klinicznych fondaparynuksu było zademonstrowanie skuteczności fondaparynuksu w zapobieganiu żylnym incydentom zakrzepowo-zatorowym (ang. VTE) tj. proksymalnej i dystalnej zakrzepicy żył głębokich (ang. DVT) i zatorowi płucnemu (ang. PE) u pacjentów poddanych dużym ortopedycznym zabiegom chirurgicznym kończyn dolnych, takim jak operacja z powodu złamania szyjki kości udowej, duże zabiegi chirurgiczne stawu kolanowego lub zabieg wymiany stawu biodrowego. Ponad 8 000 pacjentów (złamanie szyjki kości udowej – 1 711, wymiana stawu biodrowego – 5 829, duże zabiegi chirurgiczne stawu kolanowego - 1 367) brało udział w kontrolowanych badaniach klinicznych II i III Fazy. Fondaparynuks w dawce 2,5 mg jeden raz na dobę, podany po raz pierwszy 6-8 godzin po zabiegu operacyjnym, był porównywany z enoksaparyną w dawce 40 mg jeden raz na dobę, podaną po raz pierwszy 12 godzin przed zabiegiem chirurgicznym lub 30 mg dwa razy na dobę, podaną po raz pierwszy 12-24 godziny po zabiegu.

W sumującej wyniku analizie tych badań sposób dawkowania fondaparynuksu w porównaniu z enoksaparyną skojarzony był ze znaczącym zmniejszeniem (54% [95% CI, 44%; 63%]) częstości występowania VTE, ocenianych do 11. dnia po zabiegu chirurgicznym, niezależnie od rodzaju przeprowadzonego zabiegu chirurgicznego. Większość przypadków punktu końcowego była diagnozowana za pomocą flebografii i była to głównie dystalna DVT, ale częstość występowania proksymalnej DVT była również znacząco zredukowana. Częstość występowania objawowych VTE, w tym PE nie była znacząco różna między leczonymi grupami.

W badaniach klinicznych w porównaniu z enoksaparyną w dawce 40 mg jeden raz na dobę, podanej po raz pierwszy 12 godzin przed zabiegiem chirurgicznym, duże krwawienie obserwowano u 2,8 %

pacjentów otrzymujących fondaparynuks, w zalecanej dawce, w porównaniu do 2,6 % pacjentów otrzymujących enoksaparynę.

Zapobieganie żylnym incydentom zakrzepowo-zatorowym (VTE) u pacjentów poddanych zabiegowi z powodu złamania szyjki kości udowej leczonych przez 24 dni po początkowym leczeniu zapobiegawczym trwającym 1 tydzień

W randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą 737 pacjentów było leczonych fondaparynuks w dawce 2,5 mg jeden raz na dobę przez 7 +/- 1 dni po zabiegu z powodu złamania szyjki kości udowej. Na końcu tego okresu, 656 pacjentów dobrano losowo do grupy otrzymującej fondaparynuks w dawce 2,5 mg jeden raz na dobę lub placebo na dodatkowe 21 +/- 2 dni.

Fondaparynuks powodował znaczącą redukcję ogólnej częstości występowania VTE w porównaniu z placebo [3 pacjentów (1,4%) vs 77 pacjentów (35%) odpowiednio]. Większość (70/80) odnotowanych przypadków VTE było bezobjawowymi przypadkami DVT rozpoznanymi na podstawie flebografii. Fondaparynuks powodował również znaczącą redukcję w częstości występowania objawowych VTE (DVT i (lub) PE) [1 (0,3%) vs 9 (2,7%) pacjentów odpowiednio], w tym dwa przypadki śmierci PE zgłoszono w grupie placebo. Duże krwawienia, wszystkie w miejscu zabiegu operacyjnego i nie powodujące zgonu, obserwowano u 8 pacjentów (2,4%) leczonych fondaparynuks w dawce 2,5 mg w porównaniu do 2 pacjentów (0,6%) otrzymujących placebo.

Zapobieganie żylnym incydentom zakrzepowo-zatorowym (ang. VTE) u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym w obrębie jamy brzusznej, u których istnieje duże ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, np pacjenci operowani z powodu nowotworu w jamie brzusznej

W badaniu klinicznym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, 2927 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej fondaparynuks 2,5 mg jeden raz na dobę lub otrzymującej dalteparinę 5000 IU jeden raz na dobę, z jednym podaniem przed zabiegiem w dawce 2500 IU i pierwszym podaniem po zabiegu w dawce 2500 IU, przez 7±2 dni. Główne lokalizacje zabiegów to: okrężnica/odbytnica, żołądek, wątroba, cholecystektomia i inne zabiegi na drogach żółciowych. Sześćdziesiąt dziewięć procent pacjentów było operowanych z przyczyn nowotworowych. Pacjenci poddani zabiegom urologicznym (innym niż operacje nerek), ginekologicznym, laparoskopowym i naczyniowym nie brali udziału w badaniu.

W tym badaniu całkowita częstość VTE wyniosła 4,6% w grupie fondaparynuksu (47/1027) w porównaniu do 6,1% w grupie dalteparyny: różnica redukcji częstości [95%CI] = -25,8% [-49,7%, 9,5%]. Różnica całkowitej częstości VTE pomiędzy obiema grupami pacjentów nie była statystycznie znamienne i wystąpiła głównie z powodu redukcji częstości bezobjawowej dystalnej zakrzepicy żył głębokich (DVT). Częstość występowania objawowej DVT była podobna w obu grupach: 6 pacjentów (0,4%) w grupie fondaparynuksu w porównaniu do 5 pacjentów (0,3%) w grupie dalteparyny. W dużej podgrupie pacjentów operowanych z przyczyn nowotworowych (69% populacji badanych pacjentów), częstość VTE wyniosła: 4,7% w grupie fondaparynuksu w porównaniu do 7,7% w grupie dalteparyny.

Duże krwawienia obserwowano u 3,4% pacjentów w grupie fondaparynuksu i 2,4% w grupie dalteparyny.

Zapobieganie żylnym incydentom zakrzepowo-zatorowym (ang. VTE) u pacjentów internistycznych, którzy są w grupie dużego ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych z powodu ograniczonej ruchomości podczas ostrej choroby

W randomizowanym badaniu klinicznym, z podwójnie ślepą próbą, 839 pacjentów było leczonych fondaparynuks w dawce 2,5 mg jeden raz na dobę lub placebo przez 6 do 14 dni. Do tego badania włączeni byli internistyczni pacjenci w ostrej fazie choroby w wieku ≥60 lat, u których spodziewano się, że wymagany czas unieruchomienia w łóżku będzie co najmniej wynosił cztery dni i hospitalizowani z powodu zastoinowej niewydolności serca III/IV stopnia według klasy NYHA i (lub) ostrej choroby układu oddechowego i (lub) ostrego zakażenia lub choroby zapalnej. Fondaparynuks znacząco zmniejszał całkowitą częstość występowania VTE w porównaniu do placebo [odpowiednio 18 pacjentów (5,6%) w porównaniu do 34 pacjentów (10,5%)]. Większość przypadków stanowiła bezobjawowa dystalna DVT. Fondaparynuks również znacząco zmniejszał częstość występowania

rozpoznanego kończącego się śmiercią PE [odpowiednio 0 pacjentów (0,0%) w porównaniu do 5 pacjentów (1,2%)]. Duże krwawienia były obserwowane u 1 pacjenta (0,2%) w każdej grupie.

Leczenie pacjentów z ostrym, objawowym, samoistnym zakrzepowym zapaleniem żył powierzchownych bez zakrzepicy żył głębokich

Randomizowane badanie kliniczne metodą podwójnie ślepej próby (CALISTO) objęło 3002 pacjentów z ostrym, objawowym, izolowanym, samoistnym zakrzepowym zapaleniem żył powierzchownych kończyn dolnych, występującym na długości co najmniej 5 cm, potwierdzonym USG z próbą uciskową. Pacjent nie był zakwalifikowany do badania, jeśli miał jednocześnie zakrzepicę żył głębokich (DVT) lub zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych w obrębie 3 cm od połączenia udowo-odpiszczelowego. Z badania wykluczono pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min), małą masą ciała (<50 kg), czynnym procesem nowotworowym, objawową zatorowością płucną (PE), niedawno przebytą DVT/PE (<6 miesięcy) lub zakrzepowym zapaleniem żył powierzchownych (<90 dni) w wywiadzie, zakrzepowym zapaleniem żył powierzchownych leczonym skleroterapią lub związanym z powikłaniami wynikającymi z założonego dostępu żylnego, lub z dużym ryzykiem krwawienia.

Pacjentów przydzielano losowo do grupy otrzymującej przez 45 dni fondaparynuks w dawce 2,5 mg raz na dobę lub placebo. Pacjenci stosowali także pończochy elastyczne, leki przeciwbólowe i (lub) miejscowe niesteroidowe leki przeciwzapalne. Obserwację prowadzono do dnia 77. W populacji badanej 64% stanowiły kobiety, mediana wieku wynosiła 58 lat, 4,4% miało klirens kreatyniny <50 ml/min.

Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności, złożony z objawowej PE, objawowej DVT, objawowego rozszerzenia zakrzepowego zapalenia żył powierzchownych, objawowego nawrotu zakrzepowego zapalenia żył powierzchownych lub zgonu do dnia 47, wystąpił istotnie rzadziej w grupie otrzymującej 2,5 mg fondaparynuksu – 0,9% niż w grupie placebo – 5,9% (względne zmniejszenie ryzyka: 85,2%; 95% CI, 73,7% - 91,7% [$p<0.001$]). Częstość występowania każdego zakrzepowo-zatorowego składnika pierwotnego punktu końcowego także była znamienne zmniejszona w grupie otrzymującej fondaparynuks, odpowiednio: objawowa PE [0 (0%) vs 5 (0,3%) ($p=0,031$)], objawowa DVT [3 (0,2%) vs 18 (1,2%); względne zmniejszenie ryzyka 83,4% ($p<0,001$)], objawowe rozszerzenie zakrzepowego zapalenia żył powierzchownych [4 (0,3%) vs 51 (3,4%); względne zmniejszenie ryzyka 92,2% ($p<0,001$)], objawowy nawrót zakrzepowego zapalenia żył powierzchownych [5 (0,3%) vs 24 (1,6%); względne zmniejszenie ryzyka 79,2% ($p<0,001$)].

Śmiertelność była mała i podobna w obu grupach. W grupie fondaparynuksu odnotowano 2 zgony (0,1%), a w grupie placebo 1 zgon (0,1%).

Skuteczność utrzymywała się do dnia 77. i była porównywalna we wszystkich uprzednio zdefiniowanych podgrupach, w tym u pacjentów z żyłakami i u pacjentów z zapaleniem żył powierzchownych, zlokalizowanym poniżej kolana.

Ciężkie krwawienie podczas leczenia wystąpiło u 1 pacjenta w grupie fondaparynuksu (0,1%) oraz u 1 pacjenta w grupie placebo (0,1%). Klinicznie istotne krwawienie, inne niż ciężkie, wystąpiło u 5 pacjentów w grupie otrzymującej fondaparynuks (0,3%) oraz u 8 pacjentów w grupie placebo (0,5%).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym fondaparynuks jest całkowicie i szybko wchłaniany (całkowita biodostępność 100 %). Po pojedynczym podskórnym wstrzyknięciu młodemu, zdrowym osobom fondaparynuksu, w dawce 2,5 mg, maksymalne stężenie w osoczu (średnia wartość $C_{max} = 0,34$ mg/l) jest osiągnięte 2 godziny po podaniu. Stężenia leku w osoczu, wynoszące połowę wartości średniego C_{max} są osiągnięte 25 minut po podaniu.

U zdrowych osobników w podeszłym wieku farmakokinetyka fondaparynuksu jest liniowa dla dawek od 2 do 8 mg podawanych drogą podskórną. Po podawaniu jednej dawki na dobę, stan równowagi stężeń leku w osoczu krwi, jest osiągnięty po 3 do 4 dni z 1,3-krotnym zwiększeniem C_{\max} i AUC.

Średnie (CV%) oszacowane parametry farmakokinetyczne w stanie równowagi dla fondaparynuksu u pacjentów poddanych operacji wymiany stawu biodrowego, otrzymujących fondaparynuks w dawce 2,5 mg jeden raz na dobę wynoszą: C_{\max} (mg/l) – 0,39 (31 %), T_{\max} (h) – 2,8 (18 %) i C_{\min} (mg/l) – 0,14 (56 %). U pacjentów ze złamaniem szyjki kości udowej związanym z ich podeszłym wiekiem, stężenia w osoczu dla fondaparynuksu w stanie równowagi wynoszą: C_{\max} (mg/l) – 0,50 (32 %), C_{\min} (mg/l) – 0,19 (58 %).

Dystrybucja

Objętość dystrybucji fondaparynuksu jest ograniczona (7 – 11 litrów). *In vitro*, fondaparynuks silnie i swoiście wiąże się z białkiem antytrombiną wiązaniem zależnym od dawki leku i stężenia w osoczu (98,6 % do 97,0 % w zakresie stężenia od 0,5 do 2 mg/l). Fondaparynuks nie wiąże się znacząco z innymi białkami osocza, w tym z czynnikiem płytkowym 4 (PF4).

Ponieważ fondaparynuks nie wiąże się znacząco z białkami osocza innymi niż ATIII, nie należy się spodziewać interakcji z innymi produktami leczniczymi polegających na wypieraniu ich z połączeń z białkami.

Metabolizm

Chociaż nie oceniono w pełni metabolizmu leku, to nie wykazano by fondaparynuks był metabolizowany, a w szczególności by powstawały aktywne metabolity.

In vitro, fondaparynuks nie hamuje CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 lub CYP3A4). Tak więc fondaparynuks najprawdopodobniej *in vivo* nie wchodzi w interakcje z innymi produktami leczniczymi na etapie hamowania ich metabolizmu za pośrednictwem CYP.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynosi około 17 godzin u młodych, zdrowych osób i około 21 godzin u zdrowych osób w podeszłym wieku. Fondaparynuks jest wydalany w 64 do 77% przez nerki jako niezmienny związek.

Szczególne populacje

Dzieci i młodzież. Fondaparynuks nie był badany w tej populacji w zapobieganiu VTE lub leczeniu zakrzepowego zapalenia żył powierzchownych.

Pacjenci w podeszłym wieku. Czynność nerek może słabnąć z wiekiem i zatem zdolność eliminacji fondaparynuksu może być zmniejszona u pacjentów w podeszłym wieku. U pacjentów >75 lat, poddawanych zabiegom ortopedycznym, obliczony klirens osocza był 1,2 do 1,4 razy mniejszy niż u pacjentów <65 lat.

Zaburzenie czynności nerek. W porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny >80 ml/min), u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 50 do 80 ml/min) klirens osocza jest 1,2 do 1,4 razy mniejszy i średnio 2 razy mniejszy u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30 do 50 ml/min). W ciężkim zaburzeniu czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) klirens osocza jest około 5 razy niższy niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Wyznaczony na tej podstawie końcowy okres półtrwania wynosił 29 h w umiarkowanym i 72 h u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

Płeć. Nie obserwowano różnic zależnych od płci po dostosowaniu dawki do masy ciała.

Rasa. Nie przeprowadzono prospektywnych badań dotyczących różnic farmakokinetycznych u osobników różnych ras. Jakkolwiek, badania przeprowadzone u zdrowych osobników z Azji (Japończycy) nie wykazały różnego profilu farmakokinetycznego w porównaniu do zdrowych osobników rasy kaukaskiej. Podobnie, nie obserwowano różnic dotyczących klirensu osocza między pacjentami rasy czarnej i rasy kaukaskiej poddanym zabiegom ortopedycznym.

Masa ciała. Klirens osocza fondaparynuksu zwiększa się wraz z masą ciała (9 % zwiększenie na 10 kg).

Zaburzenie czynności wątroby. Po podaniu podskórnym pojedynczej dawki fondaparynuksu u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (kategoria B wg klasyfikacji Child-Pugh) wartości całkowitego (dla postaci związanej i niezwiązanej) C_{max} i AUC były zmniejszone odpowiednio o 22% i o 39% w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby. Mniejsze stężenie fondaparynuksu w osoczu wynika ze zmniejszenia wiązania z ATIII, której stężenie w osoczu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby jest zmniejszone, co powoduje zwiększenie klirensu nerkowego fondaparynuksu. Tym samym można oczekiwać, że stężenie niezwiązanego fondaparynuksu u pacjentów z lekkim i umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby pozostanie niezmiennione i dlatego, na podstawie danych farmakokinetycznych, zmiana dawkowania leku w tej grupie pacjentów nie jest konieczna.

Nie badano farmakokinetyki fondaparynuksu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczność nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Badania na zwierzętach, odnośnie toksycznego wpływu na rozmnażanie są niewystarczające z powodu ograniczonej ekspozycji.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Chlorek sodu
Woda do wstrzykiwań
Kwas solny
Wodorotlenek sodu

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać poniżej 25°C. Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Cylinder strzykawki ze szkła Typu I (pojemność 1 ml), z przymocowaną igłą o wymiarach 27 x 12,7 mm, zabezpieczony nakrywką tłoka z elastomeru bromobutyłu lub chlorobutyłu.

Preparat Arixtra dostępny jest w opakowaniach po 2, 7, 10 i 20 ampułko-strzykawk. Są dwa rodzaje strzykawk:

- strzykawka z żółtym tłokiem i automatycznym systemem zabezpieczającym
- strzykawka z żółtym tłokiem i ręcznym systemem zabezpieczającym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wstrzyknięcie podskórne należy wykonywać w taki sam sposób jak przy użyciu zwykłej strzykawki.

Roztwory do podawania parenteralnego należy przed podaniem obejrzeć, czy nie zawierają strąceń i nie zmieniły zabarwienia.

Instrukcja dotycząca samodzielnego podawania leku jest zamieszczona w Ulotce Dla Pacjenta.

System zabezpieczenia igły w ampułko-strzykawkach preparatu Arixtra został zaprojektowany jako system zabezpieczający przed zakłuciem igłą po wykonaniu wstrzyknięcia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9 DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 marca 2002
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 marca 2007

10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań, ampułko-strzykawka.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułko-strzykawka (0,5 ml) zawiera 2,5 mg soli sodowej fondaparynuksu.

Substancja(e) pomocnicza(e) o znanym działaniu: Zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę i dlatego jest uznawany za zasadniczo niezawierający sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Roztwór jest klarownym i bezbarwnym płynem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zapobieganie żylnym incydentom zakrzepowo-zatorowym (ang. VTE) u osób dorosłych poddawanych dużym ortopedycznym zabiegom chirurgicznym kończyn dolnych, takim jak operacja złamania szyjki kości udowej, duże zabiegi chirurgiczne stawu kolanowego lub zabieg wymiany stawu biodrowego.

Zapobieganie żylnym incydentom zakrzepowo-zatorowym (ang. VTE) u osób dorosłych poddawanych zabiegom chirurgicznym w obrębie jamy brzusznej, u których istnieje duże ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, np pacjenci operowani z powodu nowotworu w jamie brzusznej (patrz punkt 5.1).

Zapobieganie żylnym incydentom zakrzepowo-zatorowym (ang. VTE) u dorosłych pacjentów nie poddawanych leczeniu zabiegowemu, którzy są w grupie dużego ryzyka wystąpienia VTE i którzy są unieruchomieni z powodu ostrej choroby, takiej jak niewydolność serca i (lub) ostre zaburzenia oddechowe i (lub) ostre zakażenia lub choroba zapalna.

Leczenie niestabilnej choroby wieńcowej lub zawału mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST w elektrokardiogramie (UA/NSTEMI) u pacjentów, u których nie ma wskazań do pilnego (< 120 minut) wykonania zabiegu inwazyjnego (PCI) (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Leczenie zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST w elektrokardiogramie (STEMI) u pacjentów leczonych trombolitycznie lub nie poddanych początkowo innemu leczeniu reperfuzyjnemu.

Leczenie osób dorosłych z ostrą, objawową, samoistną zakrzepicą żył powierzchownych kończyn dolnych bez współistniejącej zakrzepicy żył głębokich (patrz punkty 4.2 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Pacjenci poddawani dużym ortopedycznym zabiegom chirurgicznym lub zabiegom chirurgicznym w obrębie jamy brzusznej

Zalecana dawka fondaparynuksu wynosi 2,5 mg raz na dobę, podawana we wstrzyknięciu podskórnym, po zabiegu chirurgicznym.

Początkową dawkę należy podać 6 godzin po zakończeniu zabiegu chirurgicznego, pod warunkiem zachowanej hemostazy.

Leczenie należy kontynuować, aż do czasu zmniejszenia ryzyka wystąpienia żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych, zwykle do czasu, gdy pacjent będzie mógł chodzić, co najmniej przez 5 do 9 dni po zabiegu chirurgicznym. Doświadczenia pokazują, że u pacjentów poddanych operacji z powodu złamania szyjki kości udowej, ryzyko wystąpienia VTE utrzymuje się ponad 9 dni po zabiegu chirurgicznym. U tych pacjentów należy rozważyć stosowanie przedłużonego leczenia zapobiegawczego fondaparynuksiem przez dodatkowych 24 dni (patrz punkt 5.1).

Pacjenci internistyczni, którzy są w grupie dużego ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych opierając się na indywidualnej ocenie ryzyka.

Zalecana dawka fondaparynuksu wynosi 2,5 mg raz na dobę podawana we wstrzyknięciu podskórnym. Czas trwania leczenia wynoszący 6-14 dni został klinicznie zbadany u pacjentów internistycznych (patrz punkt 5.1).

Leczenie niestabilnej choroby wieńcowej lub zawału mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST w elektrokardiogramie (ang. unstable angina or non-ST segment elevation myocardial infarction UA/NSTEMI)

Zalecana dawka fondaparynuksu to 2,5 mg raz na dobę, podawana we wstrzyknięciu podskórnym. Leczenie należy rozpoczynać możliwie najwcześniej po rozpoznaniu i kontynuować przez maksimum 8 dni lub do wypisu ze szpitala, jeśli nastąpi on wcześniej.

Jeśli wykonywana jest przezskórna interwencja na naczyniach wieńcowych (PCI), należy zgodnie ze standardową praktyką zastosować podczas PCI heparynę niefrakcjonowaną (HNF), uwzględniając przy tym ryzyko krwawienia i czas, który upłynął od podania ostatniej dawki fondaparynuksu (patrz punkt 4.4). Czas od usunięcia koszulki naczyniowej do podania kolejnej, podskórnej dawki fondaparynuksu należy ustalić na podstawie oceny klinicznej. W kluczowym badaniu klinicznym, dotyczącym stosowania fondaparynuksu w leczeniu UA/NSTEMI, kolejną dawkę fondaparynuksu podawano nie wcześniej, niż po upływie 2 godzin od momentu usunięcia koszulki naczyniowej.

Leczenie zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST w elektrokardiogramie (ang. ST segment elevation myocardial infarction, STEMI)

Zalecana dawka fondaparynuksu to 2,5 mg raz na dobę. Pierwszą dawkę fondaparynuksu należy podać dożylnie, zaś kolejne dawki we wstrzyknięciu podskórnym. Leczenie należy rozpoczynać możliwie najwcześniej po rozpoznaniu i kontynuować przez maksimum 8 dni lub do wypisu ze szpitala, jeśli nastąpi on wcześniej.

Jeśli wykonywana jest nie-pierwotna, przezskórna interwencja na naczyniach wieńcowych (PCI), należy zgodnie ze standardową praktyką zastosować podczas PCI heparynę niefrakcjonowaną (HNF), uwzględniając przy tym ryzyko krwawienia i czas, który upłynął od podania ostatniej dawki fondaparynuksu (patrz punkt 4.4). Czas od usunięcia koszulki naczyniowej do podania kolejnej, podskórnej dawki fondaparynuksu należy ustalić na podstawie oceny klinicznej. W kluczowym badaniu klinicznym, dotyczącym stosowania fondaparynuksu w leczeniu STEMI, kolejną dawkę fondaparynuksu podawano nie wcześniej, niż po upływie 3 godzin od momentu usunięcia koszulki naczyniowej.

Pacjenci poddawani zabiegowi pomostowania aortalno-wieńcowego (ang. coronary artery bypass graft, CABG)

U pacjentów leczonych z powodu STEMI lub UA/NSTEMI, poddawanych zabiegowi pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG), należy – jeśli to możliwe – nie podawać fondaparynuksu w czasie 24 godzin poprzedzających zabieg operacyjny i rozpocząć jego ponowne podawanie po upływie 48 godzin po zabiegu.

Leczenie zakrzepicy żył powierzchownych

Zalecana dawka fondaparynuksu to 2,5 mg raz na dobę podawana we wstrzyknięciu podskórnym. Zastosowanie dawki 2,5 mg jest właściwe u pacjentów z ostrą, objawową, samoistną, izolowaną zakrzepicą żył powierzchownych kończyn dolnych na odcinku co najmniej 5 cm, potwierdzoną badaniem ultrasonograficznym lub innymi, obiektywnymi metodami. Leczenie należy rozpocząć możliwie najwcześniej po ustaleniu rozpoznania, lecz po wykluczeniu współistniejącej zakrzepicy żył głębokich lub zakrzepicy żył powierzchownych na odcinku mniejszym niż 3 cm od ujścia żyły podkolanowej do żyły udowej. Leczenie należy prowadzić przez co najmniej 30 dni, lecz nie dłużej niż przez 45 dni u pacjentów z dużym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych (patrz punkty 4.4 i 5.1). Samodzielne wykonywanie wstrzyknięć przez pacjenta można zalecać u osób, które chcą i są w stanie to robić. Lekarz powinien udzielić szczegółowej i jasnej instrukcji jak należy samodzielnie wykonywać wstrzyknięcie leku.

- *Pacjenci poddawani zabiegom chirurgicznym lub innym procedurom inwazyjnym*
W przypadkach zakrzepicy żył powierzchownych u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym lub innym procedurom inwazyjnym, fondaparynuksu nie należy podawać jeśli to możliwe w czasie 24 godzin przed zabiegiem. Leczenie fondaparynuksiem może wznowić co najmniej 6 godzin po zabiegu pod warunkiem uzyskania hemostazy.

Szczególne populacje

Zapobieganie VTE po zabiegach chirurgicznych

U pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym, ≥ 75 lat i (lub) z masą ciała < 50 kg i (lub) z zaburzeniem czynności nerek z klirensiem kreatyniny w zakresie od 20 do 50 ml/min odpowiednie wybranie czasu pierwszego wstrzyknięcia fondaparynuksu wymaga ścisłego stosowania się do ustalonych zasad.

Pierwsze podanie fondaparynuksu powinno być wykonane nie wcześniej niż 6 godzin po zakończeniu zabiegu operacyjnego. Nie należy wstrzykiwać preparatu, jeżeli nie ma ustalonej hemostazy (patrz punkt 4.4).

Zaburzenie czynności nerek

- *Zapobieganie VTE* - Fondaparynuksu nie należy stosować u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 20 ml/min (patrz punkt 4.3). U pacjentów z klirensiem kreatyniny od 20 do 50 ml/min dawkę należy zmniejszyć do 1,5 mg raz na dobę (patrz punkty 4.4 i 5.2). U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny > 50 ml/min) nie jest wymagane zmniejszenie dawki.
- *Leczenie UA/NSTEMI oraz STEMI* – Nie należy stosować fondaparynuksu u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 20 ml/min (patrz punkt 4.3). U pacjentów z klirensiem kreatyniny > 20 ml/min nie ma konieczności zmniejszania dawki leku.
- *Leczenie zakrzepicy żył powierzchownych* – Fondaparynuks nie powinien być stosowany u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 20 ml/min (patrz punkt 4.3). U pacjentów z klirensiem kreatyniny w zakresie od 20 do 50 ml/min dawkę leku należy zmniejszyć do 1,5 mg raz na dobę (patrz punkty 4.4 i 5.2). Nie jest wymagane zmniejszenie dawki u pacjentów z łagodną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny > 50 ml/min). Bezpieczeństwo i skuteczność dawki 1,5 mg nie były przedmiotem badań (patrz punkt 4.4).

Zaburzenie czynności wątroby

- *Zapobieganie VTE i leczenie UA/NSTEMI oraz STEMI* – Nie ma konieczności modyfikacji dawki leku u pacjentów z lekkim lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. Należy

zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, ponieważ działanie leku w tej grupie pacjentów nie było badane (patrz punkty 4.4 i 5.2).

- *Leczenie zakrzepicy żył powierzchownych* - Bezpieczeństwo i skuteczność fondaparynuksu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby nie były przedmiotem badań, dlatego też nie zaleca się stosowania leku w tej grupie chorych (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież - Fondaparynuks nie jest zalecany do stosowania u dzieci poniżej 17 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Mała masa ciała

- *Profilaktyka VTE i leczenie UA/NSTEMI oraz STEMI* – Pacjenci z masą ciała <50 kg mają zwiększone ryzyko krwawienia. Eliminacja fondaparynuksu z organizmu jest odwrotnie proporcjonalna do masy ciała. Należy zachować ostrożność stosując fondaparynuks w tej grupie chorych (patrz punkt 4.4).
- *Leczenie zakrzepicy żył powierzchownych* - Bezpieczeństwo i skuteczność fondaparynuksu u pacjentów z masą ciała <50 kg nie były przedmiotem badań, dlatego też nie zaleca się stosowania leku w tej grupie chorych (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

- *Podanie podskórne*
Fondaparynuks jest podawany w głębokim podskórnym wstrzyknięciu pacjentowi leżącemu. Miejsca podawania należy zmieniać na przemian między lewą i prawą przednio-boczną ścianą brzucha, a lewą i prawą tylnio-boczną ścianą brzucha. W celu uniknięcia utraty leku podczas stosowania ampułko-strzykawki, nie należy opróżniać strzykawki z pęcherzyków powietrza przed wstrzyknięciem preparatu. Iglę należy wprowadzić na całą jej długość, prostopadle w fałd skórny, trzymany między kciukiem a palcem wskazującym; fałd skórny należy trzymać przez cały czas trwania wstrzykiwania leku.
- *Podanie dożylnie (wyłącznie pierwsza dawka u pacjentów ze STEMI)*
Podając preparat dożylnie, przez uprzednio założoną kaniulę, można go podać bezpośrednio lub wykorzystać w tym celu mały pojemnik z 0,9% roztworem soli fizjologicznej (25 lub 50 ml). W celu uniknięcia strat produktu leczniczego podczas stosowania ampułko-strzykawki nie należy usuwać pęcherzyka powietrza znajdującego się w strzykawce. Po dokonaniu wstrzyknięcia należy przepłukać kaniulę solą fizjologiczną, co zapewni dystrybucję całej dawki produktu leczniczego. Jeśli preparat podawany jest przy użyciu małego pojemnika z solą fizjologiczną, infuzja powinna trwać 1 do 2 minut.

Dodatkowa instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- czynne, klinicznie znaczące krwawienie
- ostre bakteryjne zapalenie wsierdzia
- ciężkie zaburzenie czynności nerek z klirensem kreatyniny <20 ml/min.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Fondaparynuksu nie wolno podawać domięśniowo.

Krwotok

Fondaparynuks należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia krwotoku, takich jak pacjenci z wrodzonymi lub nabytymi zaburzeniami krwawienia (np. liczba płytek

krwi $<50\ 000/\text{mm}^3$), z czynną żołądkowo-jelitową chorobą wrzodową i przebyłym ostatnio krwotokiem wewnątrzczaszkowym lub w krótkim czasie po zabiegu operacyjnym mózgu, rdzenia kręgowego lub okulistycznym zabiegu operacyjnym i u specjalnych grup pacjentów przedstawionych poniżej.

Podczas stosowania preparatu w celu zapobiegania VTE, nie należy podawać jednocześnie z fondaparynyksem środków, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku. Do tych środków zalicza się takie jak: dezyrudin, środki fibrynolityczne, antagoniści receptora GP IIb/IIIa, heparyna, heparynoidy oraz heparyna drobnocząsteczkowa (Low Molecular Weight Heparin-LMWH). Jeżeli zachodzi konieczność jednoczesnego leczenia antagonistą witaminy K to należy je prowadzić zgodnie z informacją zawartą w punkcie 4.5. Inne przeciwplatekcyjne produkty lecznicze (kwas acetylosalicylowy, dipirydamol, sulfinpirazon, tyklopidyna lub kłopidogrel) i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) należy stosować z ostrożnością. Jeżeli jednoczesne stosowanie jest niezbędne, to konieczne jest staranne monitorowanie pacjenta.

W leczeniu UA/NSTEMI oraz STEMI fondaparynyku należy stosować ostrożnie u pacjentów otrzymujących jednocześnie inne leki zwiększające ryzyko krwotoku (takie, jak leki blokujące receptor GPIIb/IIIa lub leki trombolityczne).

W leczeniu zakrzepicy żył powierzchownych – Należy zachować ostrożność stosując fondaparynyku u pacjentów przyjmujących jednocześnie inne produkty lecznicze mogące zwiększać ryzyko krwawienia.

Zabiegi PCI a ryzyko zakrzepicy w cewniku prowadzącym

U pacjentów ze STEMI, poddawanych pierwotnej PCI, nie zaleca się stosowania fondaparynyku przed zabiegiem PCI i podczas jego trwania. Podobnie, u pacjentów z UA/NSTEMI w stanie zagrożenia życia, którzy wymagają pilnej rewaskularyzacji, nie zaleca się stosowania fondaparynyku przed zabiegiem PCI i podczas jego trwania. Do grupy tej należą pacjenci z oporną na leczenie lub nawracającą dusznicą bolesną z dynamicznymi zmianami odcinka ST, niewydolnością serca, zagrożającymi życiu zaburzeniami rytmu serca lub niestabilnością hemodynamiczną.

U pacjentów z UA/NSTEMI oraz STEMI, poddawanych nie-pierwotnej PCI, nie zaleca się stosowania fondaparynyku jako jedyne leku przeciwzakrzepowego podczas zabiegu PCI z uwagi na zwiększone ryzyko wykrzepiania na cewniku prowadzącym (patrz badanie kliniczne punkt 5.1). Dlatego podczas planowej PCI należy dodatkowo stosować HNF zgodnie ze standardową praktyką (patrz dawkowanie punkt 4.2).

Pacjenci z zakrzepicą żył powierzchownych

Przed rozpoczęciem leczenia fondaparynyksem należy potwierdzić obecność zakrzepicy w odcinku większym, niż 3 cm od ujścia żyły podkolanowej do żyły udowej oraz wykluczyć współistniejącą zakrzepicę żył głębokich stosując w tym celu ultrasonograficzny test uciskowy lub inne obiektywne metody diagnostyczne. Brak jest danych dotyczących stosowania fondaparynyku w dawce 2,5 mg u pacjentów z zakrzepicą żył powierzchownych na odcinku mniejszym niż 3 cm od ujścia żyły podkolanowej do żyły udowej oraz lub przy współistniejącej zakrzepicy żył głębokich (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Bezpieczeństwo i skuteczność fondaparynyku w dawce 2,5 mg nie były przedmiotem badań w następujących grupach: u pacjentów z zakrzepicą żył powierzchownych spowodowanej skleroterapią lub będącej powikłaniem obecnością dostępu dożylnego, u pacjentów z wywiadem zakrzepicy żył powierzchownych w okresie poprzednich 3 miesięcy, u pacjentów z wywiadem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w okresie ostatnich 6 miesięcy oraz u pacjentów z czynną chorobą nowotworową (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Znieczulenie rdzeniowe / zewnątrzoponowe

U pacjentów poddawanych dużym ortopedycznym zabiegom chirurgicznym, podczas jednoczesnego stosowania fondaparynyku i wykonywania rdzeniowego / zewnątrzoponowego znieczulenia lub nakłucia lędźwiowego nie można wykluczyć powstania krwiaka zewnątrzoponowego lub

rdzeniowego, który może powodować długotrwałe lub trwałe porażenie. Ryzyko wystąpienia tych rzadkich przypadków może być większe w przypadku założonego na stałe zewnątrzoponowo cewnika w okresie pooperacyjnym lub jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych wpływających na hemostazę.

Pacjenci w podeszłym wieku

Populacja pacjentów w podeszłym wieku ma zwiększone ryzyko wystąpienia krwawień. Ponieważ czynność nerek zazwyczaj słabnie wraz z wiekiem, dlatego u pacjentów w podeszłym wieku może wystąpić zmniejszona eliminacja leku i zwiększona ekspozycja na fondaparynuks (patrz punkt 5.2). U pacjentów w podeszłym wieku należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu (patrz punkt 4.2).

Mała masa ciała

- *Profilaktyka VTE i leczenie UA/NSTEMI oraz STEMI* – Pacjenci z masą ciała <50 kg są w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia krwawienia. Eliminacja fondaparynuksu zmniejsza się wraz masą ciała. U tych pacjentów należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu (patrz punkt 4.2).
- *Leczenie zakrzepicy żył powierzchownych* – Brak jest danych klinicznych, dotyczących stosowania fondaparynuksu w leczeniu zakrzepicy żył powierzchownych u pacjentów z masą ciała poniżej 50 kg. Z tego względu nie zaleca się stosowania fondaparynuksu w leczeniu zakrzepicy żył powierzchownych w tej grupie chorych (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności nerek

Fondaparynuks jest wydalany głównie przez nerki.

- *Zapobieganie VTE* - Pacjenci z klirensiem kreatyniny <50 ml/min są w grupie zwiększonego ryzyka krwawienia i żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych i należy zachować ostrożność podczas ich leczenia (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2). Dane kliniczne dotyczące pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 30 ml/min są ograniczone.
- *Leczenie UA/NSTEMI oraz STEMI* - Dane dotyczące stosowania fondaparynuksu w dawce 2,5 mg raz na dobę w leczeniu UA/NSTEMI oraz STEMI u pacjentów z klirensiem kreatyniny od 20 do 30 ml/min są ograniczone. Dlatego lekarz powinien starannie rozważyć, czy spodziewane korzyści z podawania leku przeważają nad ryzykiem jego stosowania (patrz punkty 4.2 i 4.3).
- *Leczenie zakrzepicy żył powierzchownych* – Fondaparynuks nie powinien być stosowany u pacjentów z klirensiem kreatyniny <20 ml/min (patrz punkt 4.3). U pacjentów z klirensiem kreatyniny w zakresie od 20 do 50 ml/min dawkę leku należy zmniejszyć do 1,5 mg raz na dobę (patrz punkty 4.2 i 5.2). Bezpieczeństwo i skuteczność dawki 1,5 mg nie były przedmiotem badań.

Ciężkie zaburzenie czynności wątroby

- *Profilaktyka VTE i leczenie UA/NSTEMI oraz STEMI* - Nie ma potrzeby dostosowywania dawki fondaparynuksu. Jednakże, z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia krwawienia spowodowanego niedoborem czynników krzepnięcia u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, należy wnikliwie rozważyć stosowanie u nich fondaparynuksu (patrz punkt 4.2).
- *Leczenie zakrzepicy żył powierzchownych* - Brak jest danych klinicznych, dotyczących stosowania fondaparynuksu w leczeniu zakrzepicy żył powierzchownych u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. Z tego względu nie zaleca się stosowania fondaparynuksu w leczeniu zakrzepicy żył powierzchownych w tej grupie chorych (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z trombocytopenią indukowaną przez heparynę

Należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła trombocytopenia indukowana przez heparynę (ang. Heparin Induced Thrombocytopenia - HIT). Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania fondaparynuksu nie były badane u pacjentów z HIT typu II. Fondaparynuks nie wiąże się z czynnikiem płytkowym 4, ani nie reaguje krzyżowo z surowicami pacjentów z HIT typu II. Tym niemniej rzadko otrzymywano spontaniczne zgłoszenia HIT u pacjentów leczonych fondaparynuksiem. Jak dotąd nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy leczeniem fondaparynuksiem i występowaniem HIT.

Alergia na lateks.

Nasadka na igłę ampułko-strzykawki może zawierać gumę z naturalnego suchego kauczuku (lateksu), mogącą wywoływać reakcje alergiczne u osób uczulonych na lateks.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ryzyko wystąpienia krwawienia jest większe podczas jednoczesnego podawania fondaparynuksu i środków, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku (patrz punkt 4.4).

Doustne leki przeciwzakrzepowe (warfaryna), inhibitory płytek (kwas acetylosalicylowy), NLPZ (piroksydam) i digoksyna nie wpływały na farmakokinetykę fondaparynuksu. Dawka fondaparynuksu (10 mg), stosowana w badaniach nad interakcjami, była wyższa od dawki zalecanej w obecnych wskazaniach. Fondaparynuks nie wpływał ani na INR podczas leczenia warfaryną, ani na czas krwawienia podczas leczenia kwasem acetylosalicylowym lub piroksydamem, ani na farmakokinetykę digoksyny w stanie równowagi.

Kontynuowanie terapii innym lekiem przeciwzakrzepowym

Na początku kontynuacji leczenia heparyną lub heparyną drobnocząsteczkową z reguły pierwsze wstrzyknięcie leku należy wykonać jeden dzień po ostatnim wstrzyknięciu fondaparynuksu. Jeśli wymagana jest kontynuacja leczenia antagonistą witaminy K, to leczenie fondaparynuksu należy prowadzić do czasu osiągnięcia docelowej wartości INR.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest odpowiednich danych dotyczących stosowania fondaparynuksu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka (płodu), przebieg porodu i rozwój pourodzeniowy są niewystarczające. Fondaparynuksu nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Fondaparynuks jest wydzielany do mleka szczerów, ale nie wiadomo, czy fondaparynuks jest wydzielany do mleka ludzkiego. Nie zaleca się karmić piersią podczas leczenia fondaparynuksiem. Jest mało prawdopodobne wchłanianie leku z przewodu pokarmowego u dziecka.

Płodność

Brak jest danych dotyczących wpływu fondaparynuksu na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach nie wykazano jakiegokolwiek wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi, ciężkimi działaniami niepożądanymi podczas leczenia fondaparynuksiem były powikłania krwotoczne (o różnej lokalizacji, w tym rzadko krwawienia śródczaszkowe/domózgowe i do przestrzeni zwnątrzotrzewnowej) oraz niedokrwistość. Należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia (patrz punkt 4.4).

Bezpieczeństwo stosowania fondaparynuksu w dawce 2,5 mg zostało ocenione u:

- 3 595 pacjentów poddanych dużym ortopedycznym zabiegom chirurgicznym kończyn dolnych, leczonych do 9 dni
- 327 pacjentów poddanych operacji z powodu złamania szyjki kości udowej, leczonych przez 3 tygodnie po początkowym leczeniu zapobiegawczym trwającym 1 tydzień
- 1407 pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym w obrębie jamy brzusznej, leczonych do 9 dni
- 425 pacjentów internistycznych, którzy są w grupie ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowozatorowych, leczonych do 14 dni
- 10 057 pacjentów leczonych z powodu ostrych zespołów wieńcowych (ACS) pod postacią UA lub NSTEMI
- 6 036 pacjentów leczonych z powodu ACS pod postacią STEMI.

Reakcje niepożądane zgłaszane przez badaczy, jako co najmniej możliwie związane z fondaparynuksiem podczas stosowania preparatu w profilaktyce VTE są przedstawione w obrębie każdej grupy częstości (bardzo często $\geq 1/10$; często $\geq 1/100$ do $< 1/10$; niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$; rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$; bardzo rzadko $< 1/10\ 000$) i kategorii układów i narządów w kolejności od najcięższych; te reakcje niepożądane należy interpretować w kontekście zabiegu chirurgicznego i internistycznym.

| Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA | Działania niepożądane u pacjentów poddawanych dużym ortopedycznym zabiegom chirurgicznym kończyn dolnych i (lub) zabiegom chirurgicznym w obrębie jamy brzusznej | Działania niepożądane u pacjentów internistycznych |
|--|---|--|
| <i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i> | <i>Rzadko: zakażenie rany pooperacyjnej</i> | |
| <i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i> | <i>Często: krwotok pooperacyjny, niedokrwistość Niezbyt często: krwawienie (krwawienie z nosa, krwawienie żołądkowo-jelitowe, krwioplucie, krwimocz, krwiak), trombocytopenia, plamica, nadpłytkowość, nieprawidłowości płytek krwi, zaburzenia krzepnięcia</i> | <i>Często: krwawienie (krwiak, krwimocz, krwioplucie, krwawienie z dziąseł) Niezbyt często: niedokrwistość</i> |
| <i>Zaburzenia układu immunologicznego</i> | <i>Rzadko: reakcja alergiczna (w tym bardzo rzadkie zgłoszenia dotyczące obrzęku naczyńoruchowego, reakcji anafilaktoidalnych /anafilaktycznych)</i> | <i>Rzadko: reakcja alergiczna (w tym bardzo rzadkie zgłoszenia dotyczące obrzęku naczyńoruchowego, reakcji anafilaktoidalnych /anafilaktycznych)</i> |
| <i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i> | <i>Rzadko: hipokaliemia</i> | |

| | | |
|--|--|--|
| <i>Zaburzenia układu nerwowego</i> | <i>Rzadko: lęk, senność, zawroty głowy, ból głowy, dezorientacja</i> | |
| <i>Zaburzenia naczyniowe</i> | <i>Rzadko: niedociśnienie</i> | |
| <i>Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia</i> | <i>Rzadko: duszność, kaszel</i> | <i>Niezbyt często: duszność</i> |
| <i>Zaburzenia żołądka i jelit</i> | <i>Niezbyt często: nudności, wymioty Rzadko: ból brzucha, niestrawność, zapalenie żołądka, zaparcie, biegunka</i> | |
| <i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i> | <i>Niezbyt często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zaburzenia czynności wątroby Rzadko: bilirubinemia</i> | |
| <i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i> | <i>Niezbyt często: wysypka, świąd</i> | <i>Niezbyt często: wysypka, świąd</i> |
| <i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i> | <i>Niezbyt często: obrzęk, obrzęk obwodowy, gorączka, wydzielina z rany Rzadko: ból w klatce piersiowej, zmęczenie, uderzenia gorąca, ból kończyn dolnych, obrzęki narządów płciowych, zaczerwienienie skóry, omdlenie</i> | <i>Niezbyt często: ból w klatce piersiowej</i> |

W innych badaniach oraz w doświadczeniach po wprowadzeniu leku do obrotu rzadko donoszono o przypadkach krwawień wewnątrzczaszkowych (wewnątrzmoźgowych) i pozaotrzewnowych.

Profil zdarzeń niepożądanych, zgłaszanych w programie leczenia ACS był zgodny z profilem działań niepożądanych stwierdzanych podczas profilaktyki VTE.

Powikłania krwotoczne u pacjentów leczonych z powodu UA/NSTEMI oraz STEMI zgłaszano często. Częstość zweryfikowanych, tzw. dużych krwawień, które stwierdzono w czasie 9 dni leczenia w ramach badania III fazy u pacjentów z UA/NSTEMI wynosiła 2,1% (fondaparynuks) vs 4,1% (enoksaparyna). Z kolei częstość zweryfikowanych, ciężkich krwotoków, spełniających zmodyfikowane kryteria TIMI, które stwierdzono w czasie 9 dni leczenia w ramach badania III fazy u pacjentów ze STEMI wynosiła 1,1% (fondaparynuks) vs 1,4% (grupa kontrolna [HNF/placebo]).

W badaniu III fazy u pacjentów z UA/NSTEMI najczęściej zgłaszanymi, nie krwotocznymi zdarzeniami niepożądanymi (zgłaszanymi u co najmniej 1% pacjentów otrzymujących fondaparynuks) były: ból głowy, ból w klatce piersiowej i migotanie przedsionków.

W badaniu III fazy u pacjentów ze STEMI najczęściej zgłaszanymi, nie krwotocznymi zdarzeniami niepożądanymi (zgłaszanymi u co najmniej 1% pacjentów otrzymujących fondaparynuks) były: migotanie przedsionków, gorączka, ból w klatce piersiowej, ból głowy, częstoskurcz komorowy, wymioty i niedociśnienie.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Dawki fondaparynuksu większe niż zalecane mogą prowadzić do zwiększenia ryzyka krwawienia. Nie jest znane antidotum dla fondaparynuksu.

Należy przerwać leczenie w przypadku przedawkowania leku z towarzyszącymi powikłaniami krwotocznymi i poszukać pierwotnej przyczyny takiego stanu. Należy rozważyć rozpoczęcie odpowiedniej terapii takiej jak chirurgiczna hemostaza, transfuzja wymienna krwi, przetoczenie świeżej plazmy, plazmafereza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwzakrzepowe.
kod ATC: B01AX05

Działanie farmakodynamiczne

Fondaparynuks jest syntetycznym i selektywnym inhibitorem aktywnego czynnika X (Xa). Aktywność przeciwzakrzepowa fondaparynuksu jest wynikiem selektywnego hamowania czynnika Xa, za pośrednictwem antytrombiny III (AT III). Poprzez selektywne wiązanie AT III fondaparynuks nasila (około 300 razy) naturalną neutralizację czynnika Xa przez AT III. Neutralizacja czynnika Xa przerywa kaskadę krzepnięcia krwi i hamuje zarówno powstawanie trombiny jak i tworzenie się zakrzepu. Fondaparynuks nie inaktywuje trombiny (aktywnego czynnika II) i nie ma wpływu na czynność płytek.

W dawce 2,5 mg fondaparynuks nie wpływa na rutynowe testy krzepnięcia, takie jak czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. activated partial thromboplastin time - aPTT), czas krzepnięcia po aktywacji (ang. activated clotting time - ACT) lub czas protrombinowy (ang. prothrombin time - PT)/Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany (ang. International Normalised Ratio - INR) w osoczu, ani na czas krwawienia lub aktywność fibrynolityczną osocza. Tym niemniej rzadko otrzymywano spontaniczne zgłoszenia wydłużenia czasu aPTT.

Fondaparynuks nie reaguje krzyżowo z surowicami pacjentów z trombocytopenią indukowaną przez heparynę.

Badania kliniczne

Zapobieganie żylnym incydom zakrzepowo-zatorowym (ang. VTE) u pacjentów poddanych dużym ortopedycznym zabiegom chirurgicznym kończyn dolnych leczonych do 9 dni:

Celem programu badań klinicznych fondaparynuksu było zademonstrowanie skuteczności fondaparynuksu w zapobieganiu żylnym incydom zakrzepowo-zatorowym (ang. VTE) tj. proksymalnej i dystalnej zakrzepicy żył głębokich (ang. DVT) i zatorowi płucnemu (ang. PE) u pacjentów poddanych dużym ortopedycznym zabiegom chirurgicznym kończyn dolnych, takim jak operacja z powodu złamania szyjki kości udowej, duże zabiegi chirurgiczne stawu kolanowego lub zabieg wymiany stawu biodrowego. Ponad 8 000 pacjentów (złamanie szyjki kości udowej – 1 711, wymiana stawu biodrowego – 5 829, duże zabiegi chirurgiczne stawu kolanowego- 1 367) brało udział w kontrolowanych badaniach klinicznych II i III Fazy. Fondaparynuks w dawce 2,5 mg jeden raz

na dobę, podany po raz pierwszy 6-8 godzin po zabiegu chirurgicznym, był porównywany z enoksaparyną w dawce 40 mg jeden raz na dobę, podaną po raz pierwszy 12 godzin przed zabiegiem chirurgicznym lub 30 mg dwa razy na dobę, podaną po raz pierwszy 12-24 godziny po zabiegu.

W sumującej wyniki analizie tych badań sposób dawkowania fondaparynuksu w porównaniu z enoksaparyną skojarzony był ze znaczącym zmniejszeniem (54% [95% CI, 44%; 63%]) częstości występowania VTE, ocenianych do 11 dnia po zabiegu chirurgicznym, niezależnie od rodzaju przeprowadzonego zabiegu chirurgicznego. Większość przypadków punktu końcowego była diagnozowana za pomocą flebografii i była to głównie dystalna DVT, ale częstość występowania proksymalnej DVT była również znacząco zredukowana. Częstość występowania objawowych VTE, w tym PE nie była znacząco różna między leczonymi grupami.

W badaniach klinicznych w porównaniu z enoksaparyną w dawce 40 mg jeden raz na dobę, podanej po raz pierwszy 12 godzin przed zabiegiem chirurgicznym, duże krwawienie obserwowano u 2,8 % pacjentów otrzymujących fondaparynuks, w zalecanej dawce, w porównaniu do 2,6 % pacjentów otrzymujących enoksaparynę.

Zapobieganie żylnym incydentom zakrzepowo-zatorowym (ang. VTE) u pacjentów poddanych zabiegowi z powodu złamania szyjki kości udowej leczonych przez 24 dni po początkowym leczeniu zapobiegawczym trwającym 1 tydzień:

W randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą 737 pacjentów było leczonych fondaparynuksiem w dawce 2,5 mg jeden raz na dobę przez 7 +/- 1 dni po operacji z powodu złamania szyjki kości udowej. Na końcu tego okresu, 656 pacjentów dobrano losowo do grupy otrzymującej fondaparynuks w dawce 2,5 mg jeden raz na dobę lub placebo na dodatkowe 21 +/- 2 dni. Fondaparynuks powodował znaczącą redukcję ogólnej częstotliwości występowania VTE w porównaniu z placebo [3 pacjentów (1,4%) vs 77 pacjentów (35%) odpowiednio]. Większość (70/80) odnotowanych przypadków VTE było bezobjawowymi przypadkami DVT rozpoznanymi na podstawie flebografii. Fondaparynuks powodował również znaczącą redukcję w częstotliwości występowania objawowych VTE (DVT i (lub) PE) [1 (0,3%) vs 9 (2,7%) pacjentów odpowiednio], w tym dwa przypadki śmierci PE zgłoszono w grupie placebo. Duże krwawienia, wszystkie w miejscu zabiegu operacyjnego i nie powodujące zgonu, obserwowano u 8 pacjentów (2,4%) leczonych fondaparynuksiem w dawce 2,5 mg w porównaniu do 2 pacjentów (0,6%) otrzymujących placebo.

Zapobieganie żylnym incydentom zakrzepowo-zatorowym (ang. VTE) u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym w obrębie jamy brzusznej, u których istnieje duże ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, np pacjenci operowani z powodu nowotworu w jamie brzusznej:

W badaniu klinicznym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, 2927 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej fondaparynuks 2,5 mg jeden raz na dobę lub otrzymującej dalteparynę 5000 IU jeden raz na dobę, z jednym podaniem przed zabiegiem w dawce 2500 IU i pierwszym podaniem po zabiegu w dawce 2500 IU, przez 7±2 dni. Główne lokalizacje zabiegów to: okrężnica/odbytnica, żołądek, wątroba, cholecystektomia i inne zabiegi na drogach żółciowych. Sześćdziesiąt dziewięć procent pacjentów było operowanych z przyczyn nowotworowych. Pacjenci poddani zabiegom urologicznym (innym niż operacje nerek), ginekologicznym, laparoskopowym i naczyniowym nie brali udziału w badaniu.

W tym badaniu całkowita częstość VTE wyniosła 4,6% w grupie fondaparynuksu (47/1027) w porównaniu do 6,1% w grupie dalteparyny: różnica redukcji częstości [95%CI] = -25,8% [-49,7%, 9,5%]. Różnica całkowitej częstości VTE pomiędzy obiema grupami pacjentów nie była statystycznie znamienne i wystąpiła głównie z powodu redukcji częstości bezobjawowej dystalnej zakrzepicy żył głębokich (DVT). Częstość występowania objawowej DVT była podobna w obu grupach: 6 pacjentów (0,4%) w grupie fondaparynuksu w porównaniu do 5 pacjentów (0,3%) w grupie dalteparyny. W dużej podgrupie pacjentów operowanych z przyczyn nowotworowych (69% populacji badanych pacjentów), częstość VTE wyniosła: 4,7% w grupie fondaparynuksu w porównaniu do 7,7% w grupie dalteparyny.

Duże krwawienia obserwowano u 3,4% pacjentów w grupie fondaparynuksu i 2,4% w grupie dalteparyny.

Zapobieganie żylnym incyidentom zakrzepowo-zatorowym (ang. VTE) u pacjentów internistycznych, którzy są w grupie dużego ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych z powodu ograniczonej ruchomości podczas ostrej choroby:

W randomizowanym badaniu klinicznym, z podwójnie ślełą próbą, 839 pacjentów było leczonych fondaparynuksiem w dawce 2,5 mg jeden raz na dobę lub placebo przez 6 do 14 dni. Do tego badania włączeni byli internistyczni pacjenci w ostrej fazie choroby w wieku ≥ 60 lat, u których spodziewano się, że wymagany czas unieruchomienia w łóżku będzie co najmniej wynosił cztery dni i hospitalizowani z powodu zastoinowej niewydolności serca III/IV stopnia według klasy NYHA I i (lub) ostrej choroby układu oddechowego i (lub) ostrego zakażenia lub choroby zapalnej. Fondaparynuks znacząco zmniejszał całkowitą częstość występowania VTE w porównaniu do placebo [odpowiednio 18 pacjentów (5,6%) w porównaniu do 34 pacjentów (10,5%)]. Większość przypadków stanowiła bezobjawowa dystalna DVT. Fondaparynuks również znacząco zmniejszał częstość występowania rozpoznanego kończącego się śmiercią PE [odpowiednio 0 pacjentów (0,0%) w porównaniu do 5 pacjentów (1,2%)]. Duże krwawienia były obserwowane u 1 pacjenta (0,2%) w każdej grupie.

Leczenie niestabilnej choroby wieńcowej lub zawału mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST w elektrokardiogramie (UA/NSTEMI)

OASIS 5 było randomizowanym, prowadzonym na zasadzie podwójnie ślepej próby badaniem klinicznym równoważności (non-inferiority study) fondaparynuksu podawanego podskórnie w dawce 2,5 mg raz na dobę, w porównaniu z enoksaparyną, podawaną podskórnie w dawce 1 mg/kg mc. dwa razy na dobę u około 20 000 pacjentów z UA/NSTEMI. Wszyscy pacjenci otrzymywali rutynowe leczenie farmakologiczne UA/NSTEMI, przy czym 34% pacjentów poddano PCI, zaś 9% pacjentów miało wykonaną operację CABG. Średni czas leczenia wynosił 5,5 dnia w grupie leczonej fondaparynuksiem i 5,2 dnia w grupie leczonej enoksaparyną. Jeśli wykonywano PCI, pacjenci otrzymywali jako leczenie dodatkowe albo fondaparynuks dożylnie (w grupie fondaparynuksu), albo heparynę niefrakcjonowaną dożylnie, w dawce dostosowanej do masy ciała (w grupie enoksaparyny), w zależności od czasu, jaki upłynął od ostatniej dawki podanej podskórnie i planowanego stosowania inhibitora GP IIb/IIIa. Średni wiek pacjentów wynosił 67 lat, przy czym około 60% pacjentów było w wieku co najmniej 65 lat. Około 40% pacjentów miało łagodne zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 50 do < 80 ml/min), zaś około 17% pacjentów miało umiarkowane zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 do < 50 ml/min).

Pierwszorzędowy punkt końcowy badania podlegał weryfikacji i miał charakter złożony (zgon lub zawał mięśnia sercowego (ang. myocardial infarction, MI) albo nawracające niedokrwienie (ang. refractory ischaemia, RI) w czasie 9 dni od chwili randomizacji). Incydent taki stwierdzono do dnia 9. u 5,8% pacjentów otrzymujących fondaparynuks i u 5,7% pacjentów otrzymujących enoksaparynę (współczynniki ryzyka 1,01, 95% CI, 0,90, 1,13, wartość p dla testu równoważności $p = 0,003$).

Do 30 dnia obserwacji, stwierdzono znamienne zmniejszenie śmiertelności ogólnej z 3,5% w grupie otrzymującej enoksaparynę do 2,9% w grupie otrzymującej fondaparynuks (współczynnik ryzyka 0,83, 95% CI, 0,71;0,97, $p = 0,02$). Wpływ na częstość występowania zawału mięśnia sercowego i nawracającego niedokrwienia statystycznie nie różnił się w grupach fondaparynuksu i enoksaparyny.

W dniu 9. częstość występowania dużego krwawienia w grupach fondaparynuksu i enoksaparyny wynosiła odpowiednio 2,1% i 4,1%, (współczynnik ryzyka 0,52, 95% CI, 0,44;0,61, $p < 0,001$).

Wyniki w zakresie skuteczności oraz występowania dużych krwawień były podobne w zdefiniowanych wcześniej podgrupach pacjentów, takich jak osoby w podeszłym wieku, pacjenci z zaburzeniami czynności nerek, pacjenci otrzymujący jednocześnie różne leki przeciwplatekcyjne (aspiryna, pochodne tienopirydyny, leki blokujące receptor GP IIb/IIIa).

W podgrupie pacjentów leczonych fondaparynuksiem lub enoksaparyną, którzy byli poddawani PCI, odpowiednio u 8,8% i 8,2% wystąpił zgon/zawał mięśnia sercowego/nawracające niedokrwienie w ciągu 9 dni od randomizacji (współczynnik ryzyka 1,08, 95% CI, 0,92;1,27). W tej podgrupie

pacjentów częstość występowania dużego krwawienia wynosiła w grupach fondaparynuksu i enoksaparyny odpowiednio 2,2% i 5,0% (współczynnik ryzyka 0,43, 95% CI, 0,33;0,57). U pacjentów poddawanych PCI częstość wykrzepiania na cewniku prowadzącym wynosiła 1,0% vs 0,3%, w grupie otrzymującej fondaparynuksu i otrzymującej enoksaparynę odpowiednio.

Leczenie niestabilnej dusznicy bolesnej (UA) lub zawału serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) u pacjentów, którzy po rozpoznaniu mieli wykonaną PCI z podaniem HNF

W badaniu u 3235 pacjentów wysokiego ryzyka z UA/NSTEMI, zakwalifikowanych do angiografii i otrzymujących fondaparynuksu bez zaślepienia (OASIS 8/FUTURA), 2026 pacjentów ze wskazaniami do PCI było randomizowanych do jednego z dwóch podwójnie zaślepionych schematów dawkowania HNF. Wszyscy włączeni pacjenci otrzymywali fondaparynuksu w dawce 2,5 mg podskórnie raz na dobę przez okres do 8 dni lub do wypisu ze szpitala. Randomizowani pacjenci otrzymywali HNF albo w małej dawce (50 j./kg mc. niezależnie od planowanego podania inhibitorów GP IIb/IIIa; bez monitorowania za pomocą ACT) lub HNF w dawce standardowej (bez inhibitorów GP IIb/IIIa: 85 j./kg mc., pod kontrolą ACT, lub w przypadku planowanego podania inhibitorów GP IIb/IIIa: 60 j./kg mc., pod kontrolą ACT) bezpośrednio przed rozpoczęciem PCI.

Charakterystyka wyjściowa i czas stosowania fondaparynuksu były porównywalne w obu grupach. U pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej HNF w standardowej dawce oraz w małej dawce mediana dawek wynosiła odpowiednio: 85 j./kg i 50 j./kg.

Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy stanowiły małe lub duże krwawienia związane z PCI (zdefiniowane jako okołozabiegowe, jeśli czas randomizacji nastąpił nie później niż 48 godzin od PCI) lub poważne powikłania w miejscu dostępu naczyniowego.

| Punkty końcowe | Występowanie | | Iloraz szans ¹ (95%CI) | Wartość p |
|--|----------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|-----------|
| | Mała dawka HNF N = 1024 | Standardowa dawka HNF N = 1002 | | |
| Pierwszorzędowe Małe lub duże krwawienia związane z PCI lub poważne powikłania w miejscu dostępu naczyniowego | 4,7% | 5,8% | 0,80 (0,54; 1,19) | 0,267 |
| Drugorzędowe Duże krwawienia związane z PCI | 1,4% | 1,2% | 1,14 (0,53; 2,49) | 0,734 |
| Małe krwawienia związane z PCI | 0,7% | 1,7% | 0,40 (0,16; 0,97) | 0,042 |
| Poważne powikłania w miejscu dostępu naczyniowego | 3,2% | 4,3% | 0,74 (0,47; 1,18) | 0,207 |
| Duże krwawienia związane z PCI lub zgon | 5,8% | 3,9% | 1,51 (1,0; 2,28) | 0,051 |
| MI lub TVR w dniu 30 | | | | |
| Zgon, MI lub TVR w dniu 30 | 4,5% | 2,9% | 1,58 (0,98; 2,53) | 0,059 |

1: Iloraz szans: Mała dawka/Standardowa Dawka

Uwagi: MI – zawał serca. TVR - rewaskularyzacja naczynia docelowego

Częstość wykrzepiania na cewniku prowadzącym wyniosła 0,1% (1/1002) i 0,5% (5/1024), odpowiednio w grupie pacjentów randomizowanych do dawki standardowej i dawki niskiej HNF podczas PCI.

U czterech niezrandomizowanych pacjentów (0,3%) wystąpił zakrzep na cewniku diagnostycznym podczas koronarografii. U dwunastu (0,37%) włączonych pacjentów wystąpił zakrzep na koszulce tętniczej, z czego 7 przypadków stwierdzono podczas koronarografii, a 5 podczas PCI.

Leczenie zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST w elektrokardiogramie (STEMI)

OASIS 6 było randomizowanym, prowadzonym na zasadzie podwójnie ślepej próby badaniem klinicznym oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania fondaparynuksu w dawce 2,5 mg

raz na dobę w porównaniu z rutynowo stosowanym postępowaniem (placebo (47%) lub UFH (53%) u około 12 000 pacjentów ze STEMI. U wszystkich pacjentów zastosowano standardowe metody leczenia STEMI, obejmujące pierwotną PCI (31%), leki trombolityczne (45%) lub brak reperfuzji (24%). Spośród pacjentów otrzymujących leki trombolityczne u 84 % pacjentów zastosowano leki nie działające wybiórczo względem fibryny (głównie streptokinazę). Średni czas trwania leczenia fondaparynuksiem wynosił 6,2 dni. Średni wiek pacjentów wynosił 61 lat, a około 40% pacjentów było w wieku co najmniej 65 lat. Odpowiednio u około 40% i 14% pacjentów występowały łagodne (klirens kreatyniny ≥ 50 do < 80 ml/min) lub umiarkowane (klirens kreatyniny ≥ 30 do < 50 ml/min) zaburzenia czynności nerek.

Pierwszorzędowy punkt końcowy badania podlegał weryfikacji i miał charakter złożony (zgon lub ponowny zawał mięśnia sercowego w ciągu 30 dni od randomizacji). Częstość występowania zgonu/ponownego zawału mięśnia sercowego do dnia 30 była istotnie zmniejszona z 11,1% w grupie kontrolnej do 9,7% w grupie fondaparynuksu (współczynnik ryzyka 0,86, 95% CI, 0,77, 0,96, $p = 0,008$). W zdefiniowanej wcześniej podgrupie, w której porównywano fondaparynuks i placebo (pacjenci otrzymujący leki trombolityczne nie działające wybiórczo względem fibryny (77,3%), pacjenci nie leczeni reperfuzyjnie (22%), pacjenci otrzymujący leki trombolityczne działające wybiórczo względem fibryny (0,3%), pacjenci poddani pierwotnej PCI (0,4%), częstość występowania zgonu/ponownego zawału mięśnia sercowego do dnia 30 była istotnie zmniejszona z 14,0% w grupie placebo do 11,3% (współczynnik ryzyka 0,80, 95% CI, 0,69, 0,93, $p = 0,003$). W zdefiniowanej wcześniej podgrupie, w której porównywano fondaparynuks i UFH (pacjenci poddani pierwotnej PCI (58,5%), pacjenci otrzymujący leki trombolityczne działające wybiórczo względem fibryny (13%), pacjenci otrzymujący leki trombolityczne nie działające wybiórczo względem fibryny (2,6%) i pacjenci nie leczeni reperfuzyjnie (25,9%), nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w zakresie wpływu fondaparynuksu i UFH na częstość występowania zgonu/ponownego zawału mięśnia sercowego do dnia 30, która wynosiła odpowiednio 8,3% i 8,7% (współczynnik ryzyka 0,94, 95% CI, 0,79, 1,11 $p = 0,460$). Jednakże w tej podgrupie, wśród populacji pacjentów otrzymujących leki trombolityczne lub nie leczonych reperfuzyjnie (tj. pacjentów nie poddanych pierwotnej PCI), częstość występowania zgonu/ponownego zawału mięśnia sercowego do dnia 30 była istotnie zmniejszona z 14,3% w przypadku stosowania UFH do 11,5% w przypadku fondaparynuksu (współczynnik ryzyka 0,79, 95% CI, 0,64, 0,98, $p = 0,03$).

Do 30 dnia obserwacji, stwierdzono znamienne zmniejszenie śmiertelności ogólnej z 8,9% w grupie kontrolnej do 7,8% w grupie fondaparynuksu (współczynnik ryzyka 0,87, 95% CI, 0,77;0,98, $p = 0,02$). Różnica w zakresie śmiertelności była statystycznie istotna w podgrupie 1 (porównanie z placebo) ale nie w podgrupie 2 (porównanie z UFH). Korzystny wpływ w odniesieniu do śmiertelności wykazany w grupie fondaparynuksu utrzymywał się do czasu zakończenia obserwacji pacjentów trwającej do dnia 180.

U pacjentów, u których przeprowadzono rewaskularyzację za pomocą leków trombolitycznych fondaparynuks istotnie zmniejszył częstość występowania zgonu/ponownego zawału mięśnia sercowego do dnia 30, z 13,6% w grupie kontrolnej do 10,9% (współczynnik ryzyka 0,79, 95% CI, 0,68;0,93, $p = 0,003$). Wśród pacjentów, u których początkowo nie zastosowano leczenia reperfuzyjnego częstość występowania zgonu/ponownego zawału mięśnia sercowego do dnia 30 była istotnie zmniejszona z 15% w grupie kontrolnej do 12,1% w grupie fondaparynuksu (współczynnik ryzyka 0,79, 95% CI, 0,65;0,97, $p = 0,023$). U pacjentów poddanych pierwotnej PCI nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w zakresie częstości występowania zgonu/ponownego zawału mięśnia sercowego do dnia 30 pomiędzy obiema grupami [6,0% w grupie fondaparynuksu vs 4,8% w grupie kontrolnej; współczynnik ryzyka 1,26, 95% CI, 0,96, 1,66].

Do dnia 9 u 1,1% pacjentów leczonych fondaparynuksiem i u 1,4% pacjentów z grupy kontrolnej wystąpił ciężki krwotok. U pacjentów, u których zastosowano leczenie trombolityczne ciężki krwotok wystąpił u 1,3% w grupie fondaparynuksu i u 2% w grupie kontrolnej. U pacjentów, u których początkowo nie zastosowano leczenia reperfuzyjnego częstość występowania ciężkiego krwotoku wynosiła 1,2% w grupie fondaparynuksu i 1,5% w grupie kontrolnej. U pacjentów poddanych pierwotnej PCI częstość występowania ciężkiego krwotoku wynosiła 1,0% w grupie fondaparynuksu i 0,4% w grupie kontrolnej.

U pacjentów poddanych planowej PCI, częstość potwierdzonego wykrzepiania na cewniku prowadzącym wynosiła 1,2% vs 0%, w grupie otrzymującej fondaparynuks i grupie kontrolnej odpowiednio.

Wyniki w zakresie skuteczności oraz występowania ciężkiego krwotoku były podobne w zdefiniowanych wcześniej podgrupach pacjentów, takich jak osoby w podeszłym wieku, pacjenci z zaburzeniami czynności nerek, pacjenci otrzymujący jednocześnie różne leki przeciwplatekcyjne (aspiryna, pochodne tienopirydyny).

Leczenie pacjentów z ostrym, objawowym spontanicznym zakrzepowym zapaleniem żył powierzchownych bez towarzyszącej zakrzepicy żył głębokich.

Randomizowane badanie kliniczne metodą podwójnie ślepej próby (CALISTO) objęło 3002 pacjentów z ostrym, objawowym, izolowanym, spontanicznym zakrzepowym zapaleniem żył powierzchownych kończyn dolnych na długości co najmniej 5 cm, potwierdzonym USG z próbą uciskową. Pacjenci nie byli włączeni, jeśli mieli towarzyszącą zakrzepicę żył głębokich (DVT) lub zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych w obrębie 3 cm od połączenia udowo-odpyszczelowego. Pacjenci byli wyłączeni z badania, jeśli mieli ciężkie zaburzenia czynności wątroby, ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min), małą masę ciała (<50 kg), aktywny proces nowotworowy, objawową zatorowość płucną (PE), niedawno przebytą DVT/PE (<6 miesięcy) lub zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych (<90 dni) w wywiadzie, zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych leczone skleroterapią lub związane z powikłaniami dotyczącymi linii dożylnych, lub mieli duże ryzyko krwawienia.

Pacjenci byli randomizowani do grupy fondaparynuksu 2,5 mg raz na dobę lub placebo przez 45 dni. Pacjenci stosowali także pończochy elastyczne, leki przeciwbólowe i (lub) miejscowe niesteroidowe leki przeciwzapalne. Obserwację prowadzono do dnia 77. W populacji badanej 64% stanowiły kobiety, mediana wieku wynosiła 58 lat, 4,4% miało klirens kreatyniny <50 ml/min.

Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności, złożony z objawowej PE, objawowej DVT, objawowego rozszerzenia zakrzepowego zapalenia żył powierzchownych, objawowego nawrotu zakrzepowego zapalenia żył powierzchownych, lub zgonu do dnia 47 wystąpił istotnie rzadziej w grupie otrzymującej fondaparynuks 2,5 mg – 0,9% niż w grupie placebo – 5,9% (względne zmniejszenie ryzyka: 85,2%; 95% CI, 73,7% - 91,7% [p<0.001]). Częstość występowania każdego zakrzepowo-zatorowego składnika pierwotnego punktu końcowego także była znacząco zmniejszona w grupie otrzymującej fondaparynuks, odpowiednio: objawowa PE [0 (0%) vs 5 (0,3%) (p=0,031)], objawowa DVT [3 (0,2%) vs 18 (1,2%); względne zmniejszenie ryzyka 83,4% (p<0,001)], objawowe rozszerzenie zakrzepowego zapalenia żył powierzchownych [4 (0,3%) vs 51 (3,4%); względne zmniejszenie ryzyka 92,2% (p<0,001)], objawowy nawrót zakrzepowego zapalenia żył powierzchownych [5 (0,3%) vs 24 (1,6%); względne zmniejszenie ryzyka 79,2% (p<0,001)].

Śmiertelność była mała i podobna w obu grupach. W grupie fondaparynuksu odnotowano 2 zgony (0,1%), a w grupie placebo 1 zgon (0,1%).

Skuteczność utrzymywała się do dnia 77. i była porównywalna we wszystkich uprzednio zdefiniowanych podgrupach, w tym u pacjentów z żyłakami i u pacjentów z zapaleniem żył powierzchownych, zlokalizowanym poniżej kolana.

Ciężkie krwawienie podczas leczenia wystąpiło u 1 pacjenta w grupie fondaparynuksu (0,1%) oraz u 1 pacjenta w grupie placebo (0,1%). Klinicznie istotne krwawienie inne niż ciężkie wystąpiło u 5 pacjentów w grupie fondaparynuksu (0,3%) oraz u 8 pacjentów w grupie placebo (0,5%).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym fondaparynuks jest całkowicie i szybko wchłaniany (całkowita biodostępność 100 %). Po pojedynczym podskórnym wstrzyknięciu młodemu, zdrowemu osobom fondaparynuksu, w dawce 2,5 mg, maksymalne stężenie w osoczu (średnia wartość C_{max} = 0,34 mg/l) jest osiągnięte

2 godziny po podaniu. Stężenia leku w osoczu, wynoszące połowę wartości średniego C_{max} są osiągnięte 25 minut po podaniu.

U zdrowych osobników w podeszłym wieku farmakokinetyka fondaparynuksu jest liniowa dla dawek od 2 do 8 mg podawanych drogą podskórną. Po podawaniu podskórnym jednej dawki na dobę, stan równowagi stężeń leku w osoczu krwi, jest osiągnięty po 3 do 4 dni z 1,3-krotnym zwiększeniem C_{max} i AUC.

Średnie (CV%) oszacowane parametry farmakokinetyczne w stanie równowagi dla fondaparynuksu u pacjentów poddanych operacji wymiany stawu biodrowego, otrzymujących fondaparynuksu w dawce 2,5 mg jeden raz na dobę wynoszą: C_{max} (mg/l) – 0,39 (31 %), T_{max} (h) – 2,8 (18 %) i C_{min} (mg/l) – 0,14 (56 %). U pacjentów ze złamaniem szyjki kości udowej związanym z ich podeszłym wiekiem, stężenia w osoczu dla fondaparynuksu w stanie równowagi wynoszą: C_{max} (mg/l) – 0,50 (32 %), C_{min} (mg/l) – 0,19 (58 %).

Dystrybucja

Objętość dystrybucji fondaparynuksu jest ograniczona (7 – 11 litrów). *In vitro*, fondaparynuks silnie i swoiście wiąże się z białkiem antytrombiną wiązaniem zależnym od dawki leku i stężenia w osoczu (98,6 % do 97,0 % w zakresie stężenia od 0,5 do 2 mg/l). Fondaparynuks nie wiąże się znacząco z innymi białkami osocza, w tym z czynnikiem płytkowym 4 (PF4).

Ponieważ fondaparynuks nie wiąże się znacząco z białkami osocza innymi niż ATIII, nie należy się spodziewać interakcji z innymi produktami leczniczymi polegających na wypieraniu ich z połączeń z białkami.

Biotransformacja

Chociaż nie oceniono w pełni metabolizmu leku, to nie wykazano by fondaparynuks był metabolizowany, a w szczególności by powstawały aktywne metabolity.

In vitro, fondaparynuks nie hamuje CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 lub CYP3A4). Tak więc fondaparynuks najprawdopodobniej *in vivo* nie wchodzi w interakcje z innymi produktami leczniczymi na etapie hamowania ich metabolizmu za pośrednictwem CYP.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynosi około 17 godzin u młodych, zdrowych osób i około 21 godzin u zdrowych osób w podeszłym wieku. Fondaparynuks jest wydalany w 64 do 77% przez nerki jako niezmienny związek.

Szczególne populacje

Dzieci i młodzież - Fondaparynuks nie był badany w tej populacji w zapobieganiu VTE lub leczeniu zakrzepowego zapalenia żył powierzchownych lub ostrych zespołów wieńcowych (ACS).

Pacjenci w podeszłym wieku - Czynność nerek może słabnąć z wiekiem i zatem zdolność eliminacji fondaparynuksu może być zmniejszona u pacjentów w podeszłym wieku. U pacjentów >75 lat, poddawanych zabiegom ortopedycznym, obliczony klirens osocza był 1,2 do 1,4 razy mniejszy niż u pacjentów <65 lat.

Zaburzenie czynności nerek - W porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny >80 ml/min), u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 50 do 80 ml/min) klirens osocza jest 1,2 do 1,4 razy mniejszy i średnio 2 razy mniejszy u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30 do 50 ml/min). W ciężkim zaburzeniu czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) klirens osocza jest około 5 razy niższy niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Wyznaczony na tej podstawie końcowy okres półtrwania wynosił 29 h w umiarkowanym i 72 h u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

Płeć - Nie obserwowano różnic zależnych od płci po dostosowaniu dawki do masy ciała.

Rasa - Nie przeprowadzono prospektywnych badań dotyczących różnic farmakokinetycznych u osobników różnych ras. Jakkolwiek, badania przeprowadzone u zdrowych osobników z Azji (Japończycy) nie wykazały różnego profilu farmakokinetycznego w porównaniu do zdrowych osobników rasy kaukaskiej. Podobnie, nie obserwowano różnic dotyczących klirensu osocza między pacjentami rasy czarnej i rasy kaukaskiej poddanym zabiegom ortopedycznym.

Masa ciała - Klirens osocza fondaparynuksu zwiększa się wraz z masą ciała (9% zwiększenie na 10 kg).

Zaburzenie czynności wątroby - Po podaniu podskórnym pojedynczej dawki fondaparynuksu u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (kategoria B wg klasyfikacji Child-Pugh) wartości całkowitego (dla postaci związanej i niezwiązanej) C_{max} i AUC były zmniejszone odpowiednio o 22% i o 39% w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby. Mniejsze stężenie fondaparynuksu w osoczu wynika ze zmniejszenia wiązania z ATIII, której stężenie w osoczu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby jest zmniejszone, co powoduje zwiększenie klirensu nerkowego fondaparynuksu. Tym samym można oczekiwać, że stężenie niezwiązanego fondaparynuksu u pacjentów z lekkim i umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby pozostanie niezmiennione i dlatego, na podstawie danych farmakokinetycznych, zmiana dawkowania leku w tej grupie pacjentów nie jest konieczna.

Nie badano farmakokinetyki fondaparynuksu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczność nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Badania na zwierzętach, odnośnie toksycznego wpływu na rozmnażanie są niewystarczające z powodu ograniczonej ekspozycji.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Chlorek sodu
Woda do wstrzykiwań
Kwas solny
Wodorotlenek sodu

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Jeśli sól sodowa fondaparynuksu przed podaniem dodawana jest do małego pojemnika z 0,9% roztworem soli fizjologicznej, infuzja powinna być dokonana niezwłocznie, jednakże przygotowany w ten sposób lek może być przechowywany w temperaturze pokojowej do 24 godzin.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać poniżej 25°C. Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Cylinder strzykawki ze szkła Typu I (pojemność 1 ml), z przymocowaną igłą o wymiarach 27 x 12,7 mm, zabezpieczony nakrywką tłoka z elastomeru bromobutyłu lub chlorobutyłu.

Preparat Arixtra dostępny jest w opakowaniach po 2,7,10 i 20 ampułko-strzykawek. Są dwa rodzaje strzykawek:

- strzykawka z niebieskim tłokiem i automatycznym systemem zabezpieczającym
- strzykawka z niebieskim tłokiem i ręcznym systemem zabezpieczającym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wstrzyknięcie podskórne należy wykonywać w taki sam sposób jak przy użyciu zwykłej strzykawki. Podając preparat dożylnie, przez uprzednio założoną kaniulę, można go podać bezpośrednio lub wykorzystać w tym celu mały pojemnik z 0,9% roztworem soli fizjologicznej (25 lub 50 ml).

Roztwory do podawania parenteralnego należy przed podaniem obejrzeć, czy nie zawierają strączeń i nie zmieniły zabarwienia.

Instrukcja dotycząca samodzielnego podawania leku we wstrzyknięciach podskórnych jest zamieszczona w Ulotce dla Pacjenta.

System zabezpieczenia igły w ampułko-strzykawkach preparatu Arixtra został zaprojektowany jako system zabezpieczający przed zakłuciem igłą po wykonaniu wstrzyknięcia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlandia

8 NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/206/001-004

EU/1/02/206/021

EU/1/02/206/022

EU/1/02/206/023

9 DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 marca 2002

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 marca 2007

**10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Arixtra 5 mg/0,4 ml roztwór do wstrzykiwań, ampułko-strzykawka.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułko-strzykawka zawiera 5 mg soli sodowej fondaparynuksu w 0,4 ml roztworu do wstrzykiwań.

Substancja(e) pomocnicza(e) o znanym działaniu: Zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę i dlatego jest uznawany za zasadniczo niezawierający sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Roztwór jest klarownym i bezbarwnym do jasnożółtego płynem.

4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie ostrej zakrzepicy żył głębokich (ang. Deep Vein Thrombosis - DVT) u osób dorosłych i leczenie ostrego zatoru płucnego (ang. Pulmonary Embolism - PE), z wyjątkiem pacjentów niestabilnych hemodynamicznie i pacjentów, u których konieczna jest tromboliza lub płucna embolektomia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka fondaparynuksu wynosi 7,5 mg (pacjenci z masą ciała ≥ 50 , ≤ 100 kg) raz na dobę, podawana we wstrzyknięciu podskórnym. U pacjentów z masą ciała < 50 kg, zalecana dawka wynosi 5 mg. U pacjentów z masą ciała > 100 kg, zalecana dawka wynosi 10 mg.

Leczenie należy kontynuować co najmniej przez 5 dni i do czasu ustalenia odpowiedniej terapii doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (międzynarodowy współczynnik znormalizowany 2 do 3). Jednoczesne leczenie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi należy rozpocząć tak szybko, jak jest to możliwe i zwykle w ciągu 72 godzin. W badaniach klinicznych, średni czas podawania leku wynosił 7 dni i doświadczenie kliniczne dotyczące leczenia powyżej 10 dni jest ograniczone.

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku - Nie ma konieczności modyfikacji dawki leku. U pacjentów ≥ 75 lat należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu, ponieważ czynność nerek słabnie wraz z wiekiem (patrz punkt 4.4.).

Zaburzenie czynności nerek - Należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.4.).

Nie ma doświadczeń w stosowaniu leku zarówno w podgrupie pacjentów z dużą masą ciała (> 100 kg), jaki i pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min).

W tej podgrupie pacjentów, po początkowej dawce dobowej 10 mg można rozważyć zmniejszenie dawki dobowej do 7,5 mg, opierając się na modelu farmakokinetycznym leku (patrz punkt 4.4).

Fondaparynuksu nie należy stosować u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) (patrz punkt 4.3).

Zaburzenie czynności wątroby - Nie ma konieczności modyfikacji dawki leku u pacjentów z lekkim lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. Należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, ponieważ działanie leku w tej grupie pacjentów nie było badane (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież - Fondaparynuks nie jest zalecany do stosowania u dzieci poniżej 17 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Sposób podawania

Fondaparynuks jest podawany w głębokim podskórnym wstrzyknięciu pacjentowi leżącemu. Miejsca podawania należy zmieniać na przemian między lewą i prawą przednio-boczną ścianą brzucha, a lewą i prawą tylną-boczną ścianą brzucha. W celu uniknięcia utraty leku podczas stosowania ampułko-strzykawki, nie należy opróżniać strzykawki z pęcherzyków powietrza przed wstrzyknięciem preparatu. Igłę należy wprowadzić na całą jej długość, prostopadle w fałd skóry, trzymany między kciukiem a palcem wskazującym; fałd skóry należy trzymać przez cały czas trwania wstrzykiwania leku.

Dodatkowa instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- czynne, klinicznie znaczące krwawienie
- ostre bakteryjne zapalenie wsierdzia
- ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Fondaparynuks jest przeznaczony tylko do stosowania podskórnego. Nie należy podawać leku domięśniowo.

Doświadczenia w stosowaniu fondaparynuksu u pacjentów niestabilnych hemodynamicznie są ograniczone; nie ma doświadczeń w stosowaniu leku u pacjentów, u których konieczna jest tromboliza, embolektomia lub założenie filtra żyły głównej.

Krwotok

Fondaparynuks należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia krwotoku, takich jak pacjenci z wrodzonymi lub nabytymi zaburzeniami krwawienia (np. liczba płytek krwi <50 000/mm³), z czynną żołądkowo-jelitową chorobą wrzodową i przebyłym ostatnio krwotokiem wewnątrzczaszkowym lub w krótkim czasie po zabiegu chirurgicznym mózgu, rdzenia kręgowego lub okulistycznym zabiegu chirurgicznym i w specjalnych grupach pacjentów przedstawionych poniżej.

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwzakrzepowych, należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu u pacjentów, którzy ostatnio przeżyli zabieg chirurgiczny (<3 dni) i u których choć raz zastosowano chirurgiczną hemostazę.

Środków, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku, nie należy podawać jednocześnie z fondaparynuksiem. Do tych środków zalicza się takie jak: dezyrudin, środki fibrynolityczne,

antagoniści receptora GP IIb/IIIa, heparyna, heparynoidy oraz heparyna drobnocząsteczkowa (ang. Low Molecular Weight Heparin - LMWH). Podczas leczenia żylnych incydentów zakrzepowozatorowych (ang. Venous Thromboembolic Events - VTE) jednoczesne leczenie antagonistą witaminy K należy prowadzić zgodnie z informacją zawartą w punkcie 4.5. Inne przeciwplatekcyjne produkty lecznicze (kwas acetylosalicylowy, dipirydamol, sulfpirazon, tyklopidyna lub klopidoogrel) i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) należy stosować z ostrożnością. Jeżeli jednoczesne stosowanie jest niezbędne, to konieczne jest dokładne monitorowanie pacjenta.

Znieczulenie rdzeniowe / zewnątrzoponowe

U pacjentów otrzymujących fondaparynuks w leczeniu, a nie w profilaktyce VTE, w przypadku zabiegu chirurgicznego nie należy stosować znieczulenia rdzeniowego / zewnątrzoponowego.

Pacjenci w podeszłym wieku

Populacja pacjentów w podeszłym wieku ma zwiększone ryzyko wystąpienia krwawień. Ponieważ czynność nerek zazwyczaj słabnie wraz z wiekiem, dlatego u pacjentów w podeszłym wieku może wystąpić zmniejszona eliminacja leku i zwiększona ekspozycja na fondaparynuks (patrz punkt 5.2). Częstości występowania przypadków krwawienia u pacjentów otrzymujących zalecane dawki w leczeniu DVT lub PE w wieku <65 lat, 65-70 lat i >75 lat wynosiły odpowiednio 3,0%, 4,5% i 6,5%. Odpowiednie częstości u pacjentów otrzymujących zalecane dawki enoksaparyny w leczeniu DVT wynosiły odpowiednio 2,5%, 3,6% i 8,3%, podczas gdy częstości u pacjentów otrzymujących zalecane dawki niefrakcjonowanej heparyny (UFH) w leczeniu PE wynosiły 5,5%, 6,6% i 7,4%. U pacjentów w podeszłym wieku należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu (patrz punkt 4.2).

Mała masa ciała

Doświadczenie kliniczne w stosowaniu leku u pacjentów z masą ciała <50 kg jest ograniczone. Należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu w dawce dobowej wynoszącej 5 mg w tej populacji (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Zaburzenie czynności nerek

Ryzyko wystąpienia krwawienia zwiększa się wraz ze zwiększeniem zaburzenia czynności nerek. Wiadomo, że fondaparynuks jest wydalany głównie przez nerki. Częstości występowania przypadków krwawień u pacjentów otrzymujących zalecane dawki w leczeniu DVT lub PE z prawidłową czynnością nerek, lekkim zaburzeniem czynności nerek, umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek i ciężkim zaburzeniem czynności nerek wynosiły odpowiednio 3,0% (34/1132), 4,4% (32/733), 6,6% (21/318) i 14,5% (8/55). Odpowiednie częstości u pacjentów otrzymujących zalecane dawki enoksaparyny w leczeniu DVT wynosiły odpowiednio 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) i 11,1% (2/18), a u pacjentów otrzymujących zalecane dawki niefrakcjonowanej heparyny w leczeniu PE wynosiły odpowiednio 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) i 10,7% (3/28).

Fondaparynuks jest przeciwwskazany w ciężkim zaburzeniu czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) i należy zachować ostrożność podczas stosowania leku u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min). Czas trwania leczenia nie powinien przekraczać czasu oszacowanego podczas badania klinicznego (średnio 7 dni) (patrz punkt 4.2, 4.3 i 5.2).

Nie ma doświadczeń w podgrupie pacjentów zarówno z dużą masą ciała (>100 kg), jak i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min). Należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu u tych pacjentów. Po początkowej dawce dobowej 10 mg, można rozważyć zmniejszenie dawki dobowej do 7,5 mg, opierając się na modelu farmakokinetycznym leku (patrz punkt 4.2).

Ciężkie zaburzenie czynności wątroby

Stosowanie fondaparynuksu należy wnikliwie rozważyć z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia krwawienia spowodowanego niedoborem czynników krzepnięcia u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z trombocytopenią indukowaną przez heparynę

Należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła trombocytopenia indukowana przez heparynę (ang. Heparin Induced Thrombocytopenia - HIT). Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania fondaparynuksu u pacjentów z HIT typu II nie zostały zbadane. Fondaparynuks nie wiąże się z czynnikiem płytkowym 4. ani nie reaguje krzyżowo z surowicami pacjentów z HIT typu II. Tym niemniej rzadko otrzymywano spontaniczne zgłoszenia HIT u pacjentów leczonych fondaparynuksem. Jak dotąd nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy leczeniem fondaparynuksem i występowaniem HIT.

Alergia na lateks.

Nasadka na igłę ampułko-strzykawki zawiera gumę z naturalnego suchego kauczuku (lateksu), mogącą wywoływać reakcje alergiczne u osób uczulonych na lateks.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ryzyko wystąpienia krwawienia jest większe podczas jednoczesnego podawania fondaparynuksu i środków, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych fondaparynuksu doustne leki przeciwzakrzepowe (warfaryna) nie wpływały na farmakokinetykę fondaparynuksu; fondaparynuks w dawce 10 mg, stosowanej w badaniach nad interakcjami, nie wpływał na monitorowanie (INR) przeciwzakrzepowej aktywności warfaryny.

Inhibitory płytek (kwas acetylosalicylowy), NLPZ (piroksykam) i digoksyna nie wpływały na farmakokinetykę fondaparynuksu. Fondaparynuks w dawce 10 mg, stosowanej w badaniach nad interakcjami, nie wpływał ani na czas krwawienia podczas leczenia kwasem acetylosalicylowym lub piroksykamem, ani na farmakokinetykę digoksyny w stanie równowagi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania fondaparynuksu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka (płodu), przebieg porodu i rozwój pourodzeniowy są niewystarczające. Fondaparynuksu nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Fondaparynuks jest wydzielany do mleka szczurów, ale nie wiadomo, czy fondaparynuks jest wydzielany do mleka ludzkiego. Nie zaleca się karmić piersią podczas leczenia fondaparynuksem. Jest mało prawdopodobne wchłanianie leku z przewodu pokarmowego u dziecka.

Płodność

Brak jest danych dotyczących wpływu fundaparynuksu na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach nie wykazano jakiegokolwiek wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi, ciężkimi działaniami niepożądanymi podczas leczenia fondaparynuksiem były powikłania krwotoczne (o różnej lokalizacji, w tym rzadko krwawienia śródczaszkowe/domózgowe i do przestrzeni zewnątrzotrzewnowej). Należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia (patrz punkt 4.4).

Bezpieczeństwo stosowania fondaparynuksu zostało ocenione u 2 517 pacjentów leczonych z powodu żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych i leczonych fondaparynuksiem średnio przez 7 dni. Najczęstszym objawem niepożądanym były powikłania krwotoczne (patrz punkt 4.4).

Reakcje niepożądane zgłaszane przez badaczy, jako co najmniej możliwe związane z fondaparynuksiem są przedstawione w obrębie każdej grupy częstości (bardzo często $\geq 1/10$; często $\geq 1/100$ do $< 1/10$; niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$; rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$; bardzo rzadko $< 1/10\ 000$) i kategorii układów i narządów w kolejności od najcięższych.

| Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA | Działania niepożądane u pacjentów leczonych z powodu żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych ¹ |
|---|--|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | <i>Często:</i> krwawienie (żołądkowo-jelitowe, krwiomocz, krwiak, krwawienie z nosa, krwioplucie, krwotok maciczo-pochwowy, wylew krwi do stawu, do gałki ocznej, plamica, siniak) <i>Niezbyt często:</i> niedokrwistość, małopłytkowość <i>Rzadko:</i> inne krwawienia (wątrobowe, pozaotrzewnowe, wewnątrzczaszkowe lub wewnątrzmożgowe), trombocytoza |
| Zaburzenia układu immunologicznego | <i>Rzadko:</i> reakcje alergiczne (w tym bardzo rzadkie zgłoszenia dotyczące obrzęku naczynioruchowego, reakcji anafilaktoidalnych /anafilaktycznych) |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | <i>Rzadko:</i> zwiększenie stężenia azotu pozabiałkowego (ang. non-protein-nitrogen – Npn) (2) |
| Zaburzenia układu nerwowego | <i>Niezbyt często:</i> ból głowy <i>Rzadko:</i> zawroty głowy |
| Zaburzenia żołądka i jelit | <i>Niezbyt często:</i> nudności, wymioty <i>Rzadko:</i> ból brzucha |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | <i>Niezbyt często:</i> zaburzenie czynności wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | <i>Rzadko:</i> wysypka rumieniowata, świąd |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | <i>Niezbyt często:</i> ból, obrzęk <i>Rzadko:</i> reakcja w miejscu wstrzyknięcia |

(1) pojedyncze zdarzenia niepożądane nie zostały wzięte pod uwagę, oprócz tych, które były istotne medycznie.

(2) Npn oznacza azot pozabiałkowy, występujący w moczniku, kwasie moczowym, aminokwasach itp.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu odnotowano rzadkie przypadki zapaleń żołądka, zaparc, biegunek i bilirubinemii.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Dawki fondaparynuksu większe niż zalecane mogą prowadzić do zwiększenia ryzyka krwawienia. Nie jest znane antidotum dla fondaparynuksu.

Należy przerwać leczenie w przypadku przedawkowania leku z towarzyszącymi powikłaniami krwotocznymi i poszukać pierwotnej przyczyny takiego stanu. Należy rozważyć rozpoczęcie odpowiedniej terapii, takiej jak chirurgiczna hemostaza, transfuzja wymienna krwi, przetoczenie świeżej plazmy, plazmafereza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwzakrzepowe.
kod ATC: B01AX05

Działanie farmakodynamiczne

Fondaparynuks jest syntetycznym i selektywnym inhibitorem aktywnego czynnika X (Xa). Aktywność przeciwzakrzepowa fondaparynuksu jest wynikiem selektywnego hamowania czynnika Xa, za pośrednictwem antytrombiny III (antytrombiny). Poprzez selektywne wiązanie antytrombiny fondaparynuks nasila (około 300 razy) naturalną neutralizację czynnika Xa przez antytrombinę. Neutralizacja czynnika Xa przerywa kaskadę krzepnięcia krwi i hamuje zarówno powstawanie trombiny, jak i tworzenie się zakrzepu. Fondaparynuks nie inaktywuje trombiny (aktywnego czynnika II) i nie ma wpływu na czynność płytek.

W dawkach stosowanych w leczeniu, fondaparynuks nie wpływa, w klinicznie znaczącym stopniu, na rutynowe testy krzepnięcia, takie jak czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. activated Partial Thromboplastin Time - aPTT), czas krzepnięcia po aktywacji (ang. Activated Clotting Time - ACT) lub czas protrombinowy (ang. prothrombin time - PT)/międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. International Normalised Ratio - INR) w osoczu, ani na czas krwawienia lub aktywność fibrynolityczną osocza. Tym niemniej rzadko otrzymywano spontaniczne zgłoszenia wydłużenia czasu aPTT. W wyższych dawkach mogą wystąpić umiarkowane zmiany aPTT. Fondaparynuks w dawce 10 mg, stosowanej w badaniach nad interakcjami, nie wpływał znacząco na aktywność przeciwzakrzepową (INR) warfaryny.

Fondaparynuks nie reaguje krzyżowo z surowicami pacjentów z trombocytopenią indukowaną przez heparinę.

Badania kliniczne

Celem programu badań klinicznych fondaparynuksu w leczeniu żylnych incydentów zakrzepowozatorowych było zademonstrowanie skuteczności fondaparynuksu w leczeniu zakrzepicy żył

głębokich (ang. DVT) i zatoru płucnego (ang. PE). Ponad 4 874 pacjentów brało udział w kontrolowanych badaniach klinicznych II i III Fazy.

Leczenie zakrzepicy żył głębokich

W randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem ostrej objawowej DVT, fondaparynuks w dawce 5 mg (masa ciała < 50 kg), 7,5 mg (masa ciała ≥ 50 mg ≤ 100 kg) lub 10 mg (masa ciała > 100 kg) podawany we wstrzyknięciu podskórnym jeden raz na dobę był porównywany z solą sodową enoksaparyny w dawce 1 mg/kg mc. podawaną we wstrzyknięciu podskórnym dwa razy na dobę. W sumie leczono 2 192 pacjentów; w obydwu grupach pacjenci byli leczeni co najmniej przez 5 dni i nie dłużej niż 26 dni (średnio 7 dni). Pacjenci z obydwu badanych grup byli leczeni antagonistą witaminy K, które zwykle rozpoczynało się w ciągu 72 godzin po pierwszym podaniu leku podczas badania i było kontynuowane przez 90 ± 7 dni, z regularnym dostosowywaniem dawki leku w celu osiągnięcia wartości INR 2 do 3. Na pierwotny punkt końcowy skuteczności leku składały się potwierdzone objawowe nawracające VTE nie powodujące zgonu i VTE kończące się zgonem, zgłaszane do 97. dnia. Leczenie fondaparynuks wykazało, że nie jest gorsze od leczenia enoksaparyną (częstość występowania VTE wynosiła odpowiednio 3,9% i 4,1%).

Duże krwawienia podczas początkowego okresu leczenia obserwowano u 1,1% pacjentów otrzymujących fondaparynuks, w porównaniu do 1,2% pacjentów otrzymujących enoksaparynę.

Leczenie zatoru płucnego

Randomizowane otwarte badanie kliniczne zostało przeprowadzone u pacjentów z ostrym objawowym PE. Rozpoznanie było potwierdzone za pomocą obiektywnych testów (scyntygram płuc, angiografia tętnicy płucnej lub tomografia komputerowa). Pacjenci, u których konieczna była tromboliza lub embolektomia lub założenie filtru żyły głównej zostali wykluczeni z badania. Randomizowani pacjenci mogli być wstępnie leczeni niefrakcjonowaną heparyną (UFH) podczas skriningowej fazy, ale pacjenci leczeni dłużej niż 24 godziny lekami przeciwzakrzepowymi w dawce terapeutycznej lub z nadciśnieniem tętniczym nie poddającym się leczeniu byli wykluczeni z badania. Fondaparynuks w dawce 5 mg (masa ciała < 50 kg), 7,5 mg (masa ciała ≥ 50 mg ≤ 100 kg) lub 10 mg (masa ciała > 100 kg) podawany we wstrzyknięciu podskórnym jeden raz na dobę był porównywany z niefrakcjonowaną heparyną podawaną w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (5 000 j.m.), a następnie w ciągłej infuzji dożylnej dostosowanej tak, aby utrzymać wartość aPTT 1,5-2,5 razy większą od wartości kontrolnej. W sumie leczono 2 184 pacjentów; w obydwu grupach pacjenci byli leczeni co najmniej przez 5 dni i nie dłużej niż 22 dni (średnio 7 dni). Pacjenci z obydwu badanych grup byli leczeni antagonistą witaminy K, które zwykle rozpoczynało się w ciągu 72 godzin po pierwszym podaniu leku podczas badania i było kontynuowane przez 90 ± 7 dni, z regularnym dostosowywaniem dawki leku w celu osiągnięcia wartości INR 2 do 3. Na pierwotny punkt końcowy skuteczności leku składały się potwierdzone objawowe nawracające VTE nie powodujące zgonu i VTE kończące się zgonem, zgłaszane do 97. dnia. Leczenie fondaparynuks wykazało, że nie jest gorsze od leczenia niefrakcjonowaną heparyną (częstość występowania VTE wynosiła odpowiednio 3,8% i 5,0%).

Duże krwawienia podczas początkowego okresu leczenia obserwowano u 1,3% pacjentów otrzymujących fondaparynuks, w porównaniu do 1,1% pacjentów otrzymujących niefrakcjonowaną heparynę.

Pilotowe badanie dotyczące doboru dawki i farmakokinetyki fondaparynuksu u dzieci z zakrzepicą żył głębokich

W badaniu prowadzonym na zasadzie próby otwartej uczestniczyło 24 dzieci i młodzieży (n=10, w wieku od 1 do ≤ 5 lat i masie ciała 8-20 kg; n=7 w wieku od 6 do ≤ 12 lat i masie ciała 17-47 kg; n=7 w wieku od 13 do ≤ 18 lat i masie ciała 47-130 kg), u których w chwili rozpoczęcia badania podano fondaparynuks z powodu zakrzepicy żylniej. Większość pacjentów stanowili Hiszpanie (67%); 58% w badanej grupie stanowiły osoby płci męskiej. Fondaparynuks podawano w początkowej dawce 0,1 mg/kg masy ciała, podskórnie, raz na dobę i dawkę ustalano, aby uzyskać maksymalne stężenie soli sodowej fondaparynuksu w zakresie od 0,5 do 1 mg/l po 4 godzinach. Mediana czasu trwania leczenia w tym badaniu wynosiła 3,5 dnia. U większości pacjentów (88%) uzyskano docelowe stężenie fondaparynuksu po 4 godzinach od podania pierwszej dawki. W przypadku dwóch pacjentów

podczas badania doszło do wystąpienia krwawienia. U jednego z nich w 5. dniu leczenia doszło do encefalopatii nadciśnieniowej, której towarzyszyło krwawienie śródczaszkowe, z powodu którego przerwano podawanie fondaparynuksu. U drugiego pacjenta zgłoszono wystąpienie krwawienia żołądkowo-jelitowego o niewielkim nasileniu w 5. dniu leczenia, co było powodem czasowego przerwania podawania fondaparynuksu. Omawiane badanie, w którym nie było grupy kontrolnej, nie może być podstawą dla żadnych wniosków, dotyczących skuteczności klinicznej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka soli sodowej fondaparynuksu jest wyprowadzona ze stężenia fondaparynuksu w osoczu określonego ilościowo przez aktywność przeciw czynnikowi Xa. Tylko fondaparynuks może być stosowany do kalibrowania testu anty-Xa (międzynarodowe standardy heparyny lub heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH) nie są odpowiednie do tego zastosowania). Wskutek tego, stężenie fondaparynuksu jest wyrażone w miligramach (mg).

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym fondaparynuksu jest całkowicie i szybko wchłaniany (całkowita biodostępność 100 %). Po pojedynczym podskórnym wstrzyknięciu młodemu, zdrowemu osobom fondaparynuksu, w dawce 2,5 mg, maksymalne stężenie w osoczu (średnia wartość $C_{\max} = 0,34$ mg/l) jest osiągnięte 2 godziny po podaniu. Stężenia leku w osoczu, wynoszące połowę wartości średniego C_{\max} są osiągnięte 25 minut po podaniu.

U zdrowych osób w podeszłym wieku farmakokinetyka fondaparynuksu jest liniowa dla dawek od 2 do 8 mg podawanych drogą podskórną. Po podawaniu jednej dawki na dobę, stan równowagi stężeń leku w osoczu krwi jest osiągnięty po 3 do 4 dni z 1,3-krotnym zwiększeniem C_{\max} i AUC.

Średnie (CV%) oszacowane parametry farmakokinetyczne w stanie równowagi dla fondaparynuksu u pacjentów poddanych operacji wymiany stawu biodrowego, otrzymujących fondaparynuksu w dawce 2,5 mg jeden raz na dobę wynoszą: C_{\max} (mg/l) – 0,39 (31 %), T_{\max} (h) – 2,8 (18 %) i C_{\min} (mg/l) – 0,14 (56 %). U pacjentów ze złamaniem szyjki kości udowej związanym z ich podeszłym wiekiem, stężenia w osoczu dla fondaparynuksu w stanie równowagi wynoszą: C_{\max} (mg/l) – 0,50 (32 %), C_{\min} (mg/l) – 0,19 (58 %).

W leczeniu DVT i PE u pacjentów otrzymujących fondaparynuksu w dawce 5 mg (masa ciała < 50 kg), 7,5 mg (masa ciała 50-100 kg włącznie) i 10 mg (masa ciała > 100 kg) jeden raz na dobę, dawki dostosowane do masy ciała zapewniały podobną ekspozycję we wszystkich kategoriach wagowych. Średnie (CV%) oszacowane parametry farmakokinetyczne w stanie równowagi dla fondaparynuksu u pacjentów z VTE otrzymujących fondaparynuksu w proponowanym schemacie dawkowania jeden raz na dobę wynoszą: C_{\max} (mg/l) – 1,41 (23 %), T_{\max} (h) – 2,4 (8%) i C_{\min} (mg/l) – 0,52 (45 %). Skojarzone 5. i 95. percentyle wynoszą odpowiednio 0,97 i 1,92 dla C_{\max} (mg/l) i 0,24 oraz 0,95 dla C_{\min} (mg/l).

Dystrybucja

Objętość dystrybucji fondaparynuksu jest ograniczona (7-11 litrów). *In vitro*, fondaparynuks silnie i swoiście wiąże się z białkiem antytrombiną wiązaniem zależnym od dawki leku i stężenia w osoczu (98,6 % do 97,0 % w zakresie stężenia od 0,5 do 2 mg/l). Fondaparynuks nie wiąże się znacząco z innymi białkami osocza, w tym z czynnikiem płytkowym 4. (PF4).

Ponieważ fondaparynuks nie wiąże się znacząco z białkami osocza innymi niż antytrombina, nie oczekuje się interakcji z innymi produktami leczniczymi, polegających na wypieraniu ich z połączeń z białkami.

Biotransformacja

Chociaż nie oceniono w pełni metabolizmu leku, to nie wykazano, by fondaparynuks był metabolizowany, a w szczególności by powstawały aktywne metabolity.

In vitro fondaparynuks nie hamuje CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 lub CYP3A4). Tak więc fondaparynuks najprawdopodobniej *in vivo* nie wchodzi w interakcje z innymi produktami leczniczymi na etapie hamowania ich metabolizmu za pośrednictwem CYP.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynosi około 17 godzin u młodych, zdrowych osób i około 21 godzin u zdrowych osób w podeszłym wieku. Fondaparynuks jest wydalany w 64 do 77% przez nerki jako niezmienny związek.

Szczególne populacje

Dzieci i młodzież - Dostępne dane dotyczące populacji dzieci i młodzieży są ograniczone (patrz punkt 5.1).

Pacjenci w podeszłym wieku - Czynność nerek może słabnąć z wiekiem i zatem zdolność eliminacji fondaparynuksu może być zmniejszona u pacjentów w podeszłym wieku. U pacjentów >75 lat, poddanych zabiegom ortopedycznym i otrzymujących fondaparynuks w dawce 2,5 mg jeden raz na dobę, obliczony klirens osocza był 1,2 do 1,4 razy mniejszy niż u pacjentów <65 lat. Podobny model obserwuje się u pacjentów leczonych z powodu DVT i PE.

Zaburzenie czynności nerek - W porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny >80 ml/min), poddanych zabiegom ortopedycznym i otrzymujących fondaparynuks w dawce 2,5 mg jeden raz na dobę, u pacjentów z lekkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 50 do 80 ml/min) klirens osocza jest 1,2 do 1,4 razy mniejszy i średnio 2 razy mniejszy u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30 do 50 ml/min). W ciężkim zaburzeniu czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) klirens osocza jest około 5 razy niższy niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Wyznaczony na tej podstawie końcowy okres półtrwania wynosił 29 h u pacjentów z umiarkowanym i 72 h u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek. Podobny model obserwuje się u pacjentów leczonych z powodu DVT i PE.

Masa ciała - Klirens osocza fondaparynuksu zwiększa się wraz z masą ciała (9% zwiększenie na 10 kg).

Płeć - Nie obserwowano różnic zależnych od płci po dostosowaniu dawki do masy ciała.

Rasa - Nie przeprowadzono prospektywnych badań dotyczących różnic farmakokinetycznych u osobników różnych ras. Jakkolwiek, badania przeprowadzone u zdrowych osobników z Azji (Japończycy) nie wykazały różnego profilu farmakokinetycznego w porównaniu do zdrowych osobników rasy kaukaskiej. Podobnie, nie obserwowano różnic dotyczących klirensu osocza między pacjentami rasy czarnej i rasy kaukaskiej, poddanymi zabiegom ortopedycznym.

Zaburzenie czynności wątroby - Po podaniu podskórnym pojedynczej dawki fondaparynuksu u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (kategoria B wg klasyfikacji Child-Pugh) wartości całkowitego (dla postaci związanej i niezwiązanej) C_{max} i AUC były zmniejszone odpowiednio o 22% i o 39% w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby. Mniejsze stężenie fondaparynuksu w osoczu wynika ze zmniejszenia wiązania z ATIII, której stężenie w osoczu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby jest zmniejszone, co powoduje zwiększenie klirensu nerkowego fondaparynuksu. Tym samym można oczekiwać, że stężenie niezwiązanego fondaparynuksu u pacjentów z lekkim i umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby pozostanie niezmiennym i dlatego, na podstawie danych farmakokinetycznych, zmiana dawkowania leku w tej grupie pacjentów nie jest konieczna.

Nie badano farmakokinetyki fondaparynuksu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i genotoksyczności nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym i badania odnośnie toksycznego wpływu na rozmnażanie nie ujawniły szczególnego ryzyka, ale nie dostarczyły odpowiedniej dokumentacji odnośnie marginesów bezpieczeństwa z powodu ograniczonej ekspozycji u gatunków zwierząt.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Chlorek sodu
Woda do wstrzykiwań
Kwas solny
Wodorotlenek sodu

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać poniżej 25°C. Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Cylinder strzykawki ze szkła Typu I (pojemność 1 ml), z przymocowaną igłą o wymiarach 27 x 12,7 mm, zabezpieczony nakrywką tłoka z elastomeru chlorobutylu.

Preparat Arixtra 5 mg/0,4 dostępny jest w opakowaniach po 2, 7, 10 i 20 ampulko-strzykawek. Są dwa rodzaje strzykawek:

- strzykawka z pomarańczowym tłokiem i automatycznym systemem zabezpieczającym
- strzykawka z pomarańczowym tłokiem i ręcznym systemem zabezpieczającym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wstrzyknięcie podskórne należy wykonywać w taki sam sposób jak przy użyciu zwykłej strzykawki.

Roztwory do podawania parenteralnego należy przed podaniem obejrzeć, czy nie zawierają strąceń i nie zmieniły zabarwienia.

Instrukcja dotycząca samodzielnego podawania leku jest zamieszczona w Ulotce Dla Pacjenta.

System zabezpieczenia igły w ampulko-strzykawce preparatu Arixtra został zaprojektowany jako automatyczny system zabezpieczający przed zakłuciem igłą po wykonaniu wstrzyknięcia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony tylko do jednorazowego użytku.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9 DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 marca 2002

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 marca 2007

10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml roztwór do wstrzykiwań, ampułko-strzykawka.

2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułko-strzykawka zawiera 7,5 mg soli sodowej fondaparynuksu w 0,6 ml roztworu do wstrzykiwań.

Substancja(e) pomocnicza(e) o znanym działaniu: Zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę i dlatego jest uznawany za zasadniczo niezawierający sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Roztwór jest klarownym i bezbarwnym do jasnożółtego płynem.

4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie ostrej zakrzepicy żył głębokich (ang. Deep Vein Thrombosis - DVT) u osób dorosłych i leczenie ostrego zatoru płucnego (ang. Pulmonary Embolism - PE), z wyjątkiem pacjentów niestabilnych hemodynamicznie i pacjentów, u których konieczna jest tromboliza lub płucna embolektomia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka fondaparynuksu wynosi 7,5 mg (pacjenci z masą ciała ≥ 50 , ≤ 100 kg) raz na dobę, podawana we wstrzyknięciu podskórnym. U pacjentów z masą ciała < 50 kg, zalecana dawka wynosi 5 mg. U pacjentów z masą ciała > 100 kg, zalecana dawka wynosi 10 mg.

Leczenie należy kontynuować co najmniej przez 5 dni i do czasu ustalenia odpowiedniej terapii doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (międzynarodowy współczynnik znormalizowany 2 do 3). Jednoczesne leczenie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi należy rozpocząć tak szybko, jak jest to możliwe i zwykle w ciągu 72 godzin. W badaniach klinicznych, średni czas podawania leku wynosił 7 dni i doświadczenie kliniczne dotyczące leczenia powyżej 10 dni jest ograniczone.

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku - Nie ma konieczności modyfikacji dawki leku. U pacjentów ≥ 75 lat należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu, ponieważ czynność nerek słabnie wraz z wiekiem (patrz punkt 4.4.).

Zaburzenie czynności nerek - Należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.4.).

Nie ma doświadczeń w stosowaniu leku zarówno w podgrupie pacjentów z dużą masą ciała (> 100 kg), jaki i pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min).

W tej podgrupie pacjentów, po początkowej dawce dobowej 10 mg można rozważyć zmniejszenie dawki dobowej do 7,5 mg, opierając się na modelu farmakokinetycznym leku (patrz punkt 4.4).

Fondaparynuksu nie należy stosować u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) (patrz punkt 4.3).

Zaburzenie czynności wątroby - Nie ma konieczności modyfikacji dawki leku u pacjentów z lekkim lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. Należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, ponieważ działanie leku w tej grupie pacjentów nie było badane (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież - Fondaparynuks nie jest zalecany do stosowania u dzieci poniżej 17 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Sposób podawania

Fondaparynuks jest podawany w głębokim podskórnym wstrzyknięciu pacjentowi leżącemu. Miejsca podawania należy zmieniać na przemian między lewą i prawą przednio-boczną ścianą brzucha, a lewą i prawą tylną-boczną ścianą brzucha. W celu uniknięcia utraty leku podczas stosowania ampułko-strzykawki, nie należy opróżniać strzykawki z pęcherzyków powietrza przed wstrzyknięciem preparatu. Igłę należy wprowadzić na całą jej długość, prostopadle w fałd skórny, trzymany między kciukiem a palcem wskazującym; fałd skórny należy trzymać przez cały czas trwania wstrzykiwania leku.

Dodatkowa instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- czynne, klinicznie znaczące krwawienie
- ostre bakteryjne zapalenie wsierdzia
- ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Fondaparynuks jest przeznaczony tylko do stosowania podskórnego. Nie należy podawać leku domięśniowo.

Doświadczenia w stosowaniu fondaparynuksu u pacjentów niestabilnych hemodynamicznie są ograniczone; nie ma doświadczeń w stosowaniu leku u pacjentów, u których konieczna jest tromboliza, embolektomia lub założenie filtra żyły głównej.

Krwotok

Fondaparynuks należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia krwotoku, takich jak pacjenci z wrodzonymi lub nabytymi zaburzeniami krwawienia (np. liczba płytek krwi <50 000/mm³), z czynną żołądkowo-jelitową chorobą wrzodową i przebyłym ostatnio krwotokiem wewnątrzczaszkowym lub w krótkim czasie po zabiegu chirurgicznym mózgu, rdzenia kręgowego lub okulistycznym zabiegu chirurgicznym i w specjalnych grupach pacjentów przedstawionych poniżej.

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwzakrzepowych, należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu u pacjentów, którzy ostatnio przeżyli zabieg chirurgiczny (<3 dni) i u których choć raz zastosowano chirurgiczną hemostazę.

Środków, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku, nie należy podawać jednocześnie z fondaparynuksiem. Do tych środków zalicza się takie jak: dezyrudin, środki fibrynolityczne,

antagoniści receptora GP IIb/IIIa, heparyna, heparynoidy oraz heparyna drobnocząsteczkowa (ang. Low Molecular Weight Heparin-LMWH). Podczas leczenia żylnych incydentów zakrzepowozatorowych (ang. Venous Thromboembolic Events - VTE) jednoczesne leczenie antagonistą witaminy K należy prowadzić zgodnie z informacją zawartą w punkcie 4.5. Inne przeciwplatekcyjne produkty lecznicze (kwas acetylosalicylowy, dipirydamol, sulfpirazon, tyklopidyna lub kłopidogrel) i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) należy stosować z ostrożnością. Jeżeli jednoczesne stosowanie jest niezbędne, to konieczne jest staranne monitorowanie pacjenta.

Znieczulenie rdzeniowe / zewnątrzoponowe

U pacjentów otrzymujących fondaparynuks w leczeniu, a nie w profilaktyce VTE, w przypadku zabiegu chirurgicznego nie należy stosować znieczulenia rdzeniowego / zewnątrzoponowego.

Pacjenci w podeszłym wieku

Populacja pacjentów w podeszłym wieku ma zwiększone ryzyko wystąpienia krwawień. Ponieważ czynność nerek zazwyczaj słabnie wraz z wiekiem, dlatego u pacjentów w podeszłym wieku może wystąpić zmniejszona eliminacja leku i zwiększona ekspozycja na fondaparynuks (patrz punkt 5.2). Częstości występowania przypadków krwawienia u pacjentów otrzymujących zalecane dawki w leczeniu DVT lub PE w wieku <65 lat, 65-70 lat i >75 lat wynosiły odpowiednio 3,0%, 4,5% i 6,5%. Odpowiednie częstości u pacjentów otrzymujących zalecane dawki enoksaparyny w leczeniu DVT wynosiły odpowiednio 2,5%, 3,6% i 8,3%, podczas gdy częstości u pacjentów otrzymujących zalecane dawki niefrakcjonowanej heparyny (UFH) w leczeniu PE wynosiły odpowiednio - 5,5%, 6,6% i 7,4%. U pacjentów w podeszłym wieku należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu (patrz punkt 4.2).

Mała masa ciała

Doświadczenie kliniczne w stosowaniu leku u pacjentów z masą ciała <50 kg jest ograniczone. Należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu w dawce dobowej wynoszącej 5 mg w tej populacji (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Zaburzenie czynności nerek

Ryzyko wystąpienia krwawienia zwiększa się wraz ze zwiększeniem zaburzenia czynności nerek. Wiadomo, że fondaparynuks jest wydalany głównie przez nerki. Częstości występowania przypadków krwawień u pacjentów otrzymujących zalecane dawki w leczeniu DVT lub PE z prawidłową czynnością nerek, lekkim zaburzeniem czynności nerek, umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek i ciężkim zaburzeniem czynności nerek wynosiły odpowiednio 3,0% (34/1132), 4,4% (32/733), 6,6% (21/318) i 14,5% (8/55). Odpowiednie częstości u pacjentów otrzymujących zalecane dawki enoksaparyny w leczeniu DVT wynosiły odpowiednio 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) i 11,1% (2/18), a u pacjentów otrzymujących zalecane dawki niefrakcjonowanej heparyny w leczeniu PE wynosiły odpowiednio 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) i 10,7% (3/28).

Fondaparynuks jest przeciwwskazany w ciężkim zaburzeniu czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) i należy zachować ostrożność podczas stosowania leku u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min). Czas trwania leczenia nie powinien przekraczać czasu oszacowanego podczas badania klinicznego (średnio 7 dni) (patrz punkt 4.2, 4.3 i 5.2).

Nie ma doświadczeń w podgrupie pacjentów zarówno z dużą masą ciała (>100 kg), jak i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min). Należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu u tych pacjentów. Po początkowej dawce dobowej 10 mg, można rozważyć zmniejszenie dawki dobowej do 7,5 mg, opierając się na modelu farmakokinetycznym leku (patrz punkt 4.2).

Ciężkie zaburzenie czynności wątroby

Stosowanie fondaparynuksu należy wnikliwie rozważyć z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia krwawienia spowodowanego niedoborem czynników krzepnięcia u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z trombocytopenią indukowaną przez heparynę

Należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła trombocytopenia indukowana przez heparynę (ang. Heparin Induced Thrombocytopenia - HIT). Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania fondaparynuksu u pacjentów z HIT typu II nie zostało zbadane. Fondaparynuks nie wiąże się z czynnikiem płytkowym 4, ani nie reaguje krzyżowo z surowicami pacjentów z HIT typu II. Tym niemniej rzadko otrzymywano spontaniczne zgłoszenia HIT u pacjentów leczonych fondaparynuksiem. Jak dotąd nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy leczeniem fondaparynuksiem i występowaniem HIT.

Alergia na lateks.

Nasadka na igłę ampułko-strzykawki zawiera gumę z naturalnego suchego kauczuku (lateksu), mogącą wywoływać reakcje alergiczne u osób uczulonych na lateks.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ryzyko wystąpienia krwawienia jest większe podczas jednoczesnego podawania fondaparynuksu i środków, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych fondaparynuksu doustne leki przeciwzakrzepowe (warfaryna) nie wpływały na farmakokinetykę fondaparynuksu; fondaparynuks w dawce 10 mg, stosowanej w badaniach nad interakcjami, nie wpływał na monitorowanie (INR) przeciwzakrzepowej aktywności warfaryny.

Inhibitory płytek (kwas acetylosalicylowy), NLPZ (piroksykam) i digoksyna nie wpływały na farmakokinetykę fondaparynuksu. Fondaparynuks w dawce 10 mg, stosowanej w badaniach nad interakcjami, nie wpływał ani na czas krwawienia podczas leczenia kwasem acetylosalicylowym lub piroksykamem, ani na farmakokinetykę digoksyny w stanie równowagi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania fondaparynuksu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka (płodu), przebieg porodu i rozwój pourodzeniowy są niewystarczające. Fondaparynuksu nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Fondaparynuks jest wydzielany do mleka szczurów, ale nie wiadomo, czy fondaparynuks jest wydzielany do mleka ludzkiego. Nie zaleca się karmić piersią podczas leczenia fondaparynuksiem. Jest mało prawdopodobne wchłanianie leku z przewodu pokarmowego u dziecka.

Płodność

Brak jest danych dotyczących wpływu fundaparynuksu na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach nie wykazano jakiegokolwiek wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi, ciężkimi działaniami niepożądanymi podczas leczenia fondaparynuksiem były powikłania krwotoczne (o różnej lokalizacji, w tym rzadko krwawienia śródczaszkowe/domózgowe i do przestrzeni zewnątrzotrzewnowej). Należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia (patrz punkt 4.4).

Bezpieczeństwo stosowania fondaparynuksu zostało ocenione u 2 517 pacjentów leczonych z powodu żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych i leczonych fondaparynuksiem średnio przez 7 dni. Najczęstszym objawem niepożądanym były powikłania krwotoczne (patrz punkt 4.4).

Reakcje niepożądane zgłaszane przez badaczy, jako co najmniej możliwe związane z fondaparynuksiem są przedstawione w obrębie każdej grupy częstości (bardzo często $\geq 1/10$; często $\geq 1/100$ do $< 1/10$; niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$; rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$; bardzo rzadko $< 1/10\ 000$) i kategorii układów i narządów w kolejności od najcięższych.

| Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA | Działania niepożądane u pacjentów leczonych z powodu żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych ¹ |
|--|---|
| <i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i> | <i>Często:</i> krwawienie (żołądkowo-jelitowe, krwiomocz, krwiak, krwawienie z nosa, krwioplucie, krwotok maciczno-pochwowy, wylew krwi do stawu, do gałki ocznej, plamica, siniak) <i>Niezbyt często:</i> niedokrwistość, małopłytkowość <i>Rzadko:</i> inne krwawienia (wątrobowe, pozaotrzewnowe, wewnątrzczaszkowe lub wewnątrzmożgowe), trombocytoza |
| <i>Zaburzenia układu immunologicznego</i> | <i>Rzadko:</i> reakcje alergiczne (w tym bardzo rzadkie zgłoszenia dotyczące obrzęku naczynioruchowego, reakcji anafilaktoidalnych /anafilaktycznych) |
| <i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i> | <i>Rzadko:</i> zwiększenie stężenia azotu pozabiałkowego (ang. non-protein-nitrogen – Npn) (2) |
| <i>Zaburzenia układu nerwowego</i> | <i>Niezbyt często:</i> ból głowy <i>Rzadko:</i> zawroty głowy |
| <i>Zaburzenia żołądka i jelit</i> | <i>Niezbyt często:</i> nudności, wymioty <i>Rzadko:</i> ból brzucha |
| <i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i> | <i>Niezbyt często:</i> zaburzenie czynności wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych |
| <i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i> | <i>Rzadko:</i> wysypka rumieniowata, świąd |
| <i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i> | <i>Niezbyt często:</i> ból, obrzęk <i>Rzadko:</i> reakcja w miejscu wstrzyknięcia |

(1) pojedyncze zdarzenia niepożądane nie zostały wzięte pod uwagę, oprócz tych, które były istotne medycznie.

(2) Npn oznacza azot pozabiałkowy, występujący w moczniku, kwasie moczowym, aminokwasach itp.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu odnotowano rzadkie przypadki zapaleń żołądka, zapań, biegunek i bilirubinemii.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Dawki fondaparynuksu większe niż zalecane mogą prowadzić do zwiększenia ryzyka krwawienia. Nie jest znane antidotum dla fondaparynuksu.

Należy przerwać leczenie w przypadku przedawkowania leku z towarzyszącymi powikłaniami krwotocznymi i poszukać pierwotnej przyczyny takiego stanu. Należy rozważyć rozpoczęcie odpowiedniej terapii, takiej jak chirurgiczna hemostaza, transfuzja wymienna krwi, przetoczenie świeżej plazmy, plazmafereza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwzakrzepowe.
kod ATC: B01AX05

Działanie farmakodynamiczne

Fondaparynuks jest syntetycznym i selektywnym inhibitorem aktywnego czynnika X (Xa). Aktywność przeciwzakrzepowa fondaparynuksu jest wynikiem selektywnego hamowania czynnika Xa, za pośrednictwem antytrombiny III (antytrombiny). Poprzez selektywne wiązanie antytrombiny fondaparynuks nasila (około 300 razy) naturalną neutralizację czynnika Xa przez antytrombinę. Neutralizacja czynnika Xa przerywa kaskadę krzepnięcia krwi i hamuje zarówno powstawanie trombiny, jak i tworzenie się zakrzepu. Fondaparynuks nie inaktywuje trombiny (aktywnego czynnika II) i nie ma wpływu na czynność płytek.

W dawkach stosowanych w leczeniu, fondaparynuks nie wpływa, w klinicznie znaczącym stopniu, na rutynowe testy krzepnięcia, takie jak czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. activated Partial Thromboplastin Time - aPTT), czas krzepnięcia po aktywacji (ang. Activated Clotting Time - ACT) lub czas protrombinowy (ang. prothrombin time - PT)/międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. International Normalised Ratio - INR) w osoczu, ani na czas krwawienia lub aktywność fibrynolityczną osocza. Tym niemniej rzadko otrzymywano spontaniczne zgłoszenia wydłużenia czasu aPTT. W wyższych dawkach mogą wystąpić umiarkowane zmiany aPTT. Fondaparynuks w dawce 10 mg, stosowanej w badaniach nad interakcjami, nie wpływał znacząco na aktywność przeciwzakrzepową (INR) warfaryny.

Fondaparynuks nie reaguje krzyżowo z surowicami pacjentów z trombocytopenią indukowaną przez heparynę.

Badania kliniczne

Celem programu badań klinicznych fondaparynuksu w leczeniu żylnych incydentów zakrzepowozatorowych było zademonstrowanie skuteczności fondaparynuksu w leczeniu zakrzepicy żył głębokich (ang. DVT) i zatoru płucnego (ang. PE). Ponad 4 874 pacjentów brało udział w kontrolowanych badaniach klinicznych II i III Fazy.

Leczenie zakrzepicy żył głębokich

W randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem ostrej objawowej DVT, fondaparynuks w dawce 5 mg (masa ciała < 50 kg), 7,5 mg (masa ciała \geq 50 mg \leq 100 kg) lub 10 mg (masa ciała > 100 kg) podawany we wstrzyknięciu podskórnym jeden raz na dobę był porównywany z solą sodową enoksaparyny w dawce 1 mg/kg mc. podawaną we wstrzyknięciu podskórnym dwa razy na dobę. W sumie leczono 2 192 pacjentów; w obydwu grupach pacjenci byli leczeni co najmniej przez 5 dni i nie dłużej niż 26 dni (średnio 7 dni). Pacjenci z obydwu badanych grup byli leczeni antagonistą witaminy K, które zwykle rozpoczynało się w ciągu 72 godzin po pierwszym podaniu leku podczas badania i było kontynuowane przez 90 ± 7 dni, z regularnym dostosowywaniem dawki leku w celu osiągnięcia wartości INR 2 do 3. Na pierwotny punkt końcowy skuteczności leku składały się potwierdzone objawowe nawracające VTE nie powodujące zgonu i VTE kończące się zgonem, zgłaszane do 97 dnia. Leczenie fondaparynuks wykazało, że nie jest gorsze od leczenia enoksaparyną (częstość występowania VTE wynosiła odpowiednio 3,9% i 4,1%).

Duże krwawienia podczas początkowego okresu leczenia obserwowano u 1,1% pacjentów otrzymujących fondaparynuks, w porównaniu do 1,2% pacjentów otrzymujących enoksaparynę.

Leczenie zatoru płucnego

Randomizowane otwarte badanie kliniczne zostało przeprowadzone u pacjentów z ostrym objawowym PE. Rozpoznanie było potwierdzone za pomocą obiektywnych testów (scyntygram płuc, angiografia tętnicy płucnej lub tomografia komputerowa). Pacjenci, u których konieczna była tromboliza lub embolektomia lub założenie filtru żyły głównej zostali wykluczeni z badania. Randomizowani pacjenci mogli być wstępnie leczeni niefrakcjonowaną heparyną (UFH) podczas skринingowej fazy, ale pacjenci leczeni dłużej niż 24 godziny lekami przeciwzakrzepowymi w dawce terapeutycznej lub z nadciśnieniem tętniczym nie poddającym się leczeniu byli wykluczeni z badania. Fondaparynuks w dawce 5 mg (masa ciała < 50 kg), 7,5 mg (masa ciała \geq 50 mg \leq 100 kg) lub 10 mg (masa ciała > 100 kg) podawany we wstrzyknięciu podskórnym jeden raz na dobę był porównywany z niefrakcjonowaną heparyną podawaną w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (5 000 j.m.), a następnie w ciągłej infuzji dożylniej dostosowanej tak, aby utrzymać wartość aPTT 1,5-2,5 razy większą od wartości kontrolnej. W sumie leczono 2 184 pacjentów; w obydwu grupach pacjenci byli leczeni co najmniej przez 5 dni i nie dłużej niż 22 dni (średnio 7 dni). Pacjenci z obydwu badanych grup byli leczeni antagonistą witaminy K, które zwykle rozpoczynało się w ciągu 72 godzin po pierwszym podaniu leku podczas badania i było kontynuowane przez 90 ± 7 dni, z regularnym dostosowywaniem dawki leku w celu osiągnięcia wartości INR 2 do 3. Na pierwotny punkt końcowy skuteczności leku składały się potwierdzone objawowe nawracające VTE nie powodujące zgonu i VTE kończące się zgonem, zgłaszane do 97 dnia. Leczenie fondaparynuks wykazało, że nie jest gorsze od leczenia niefrakcjonowaną heparyną (częstość występowania VTE wynosiła odpowiednio 3,8% i 5,0%).

Duże krwawienia podczas początkowego okresu leczenia obserwowano u 1,3% pacjentów otrzymujących fondaparynuks, w porównaniu do 1,1% pacjentów otrzymujących niefrakcjonowaną heparynę.

Pilotowe badanie dotyczące doboru dawki i farmakokinetyki fondaparynuksu u dzieci z zakrzepicą żył głębokich

W badaniu prowadzonym na zasadzie próby otwartej uczestniczyło 24 dzieci i młodzieży (n=10, w wieku od 1 do \leq 5 lat i masie ciała 8-20 kg; n=7 w wieku od 6 do \leq 12 lat i masie ciała 17-47 kg; n=7 w wieku od 13 do \leq 18 lat i masie ciała 47-130 kg), u których w chwili rozpoczęcia badania podano fondaparynuks z powodu zakrzepicy żylniej. Większość pacjentów stanowili Hiszpanie (67%); 58% w badanej grupie stanowiły osoby płci męskiej. Fondaparynuks podawano w początkowej dawce 0,1 mg/kg masy ciała, podskórnie, raz na dobę i dawkę ustalano, aby uzyskać maksymalne stężenie soli sodowej fondaparynuksu w zakresie od 0,5 do 1 mg/l po 4 godzinach. Mediana czasu trwania leczenia w tym badaniu wynosiła 3,5 dnia. U większości pacjentów (88%) uzyskano docelowe stężenie fondaparynuksu po 4 godzinach od podania pierwszej dawki. W przypadku dwóch pacjentów podczas badania doszło do wystąpienia krwawienia. U jednego z nich w 5. dniu leczenia doszło do encefalopatii nadciśnieniowej, której towarzyszyło krwawienie śródczaszkowe, z powodu którego

przerwano podawanie fondaparynuksu. U drugiego pacjenta zgłoszono wystąpienie krwawienia żołądkowo-jelitowego o niewielkim nasileniu w 5. dniu leczenia, co było powodem czasowego przerwania podawania fondaparynuksu. Omawiane badanie, w którym nie było grupy kontrolnej, nie może być podstawą dla żadnych wniosków, dotyczących skuteczności klinicznej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka soli sodowej fondaparynuksu jest wyprowadzona ze stężenia fondaparynuksu w osoczu określonego ilościowo przez aktywność przeciw czynnikowi Xa. Tylko fondaparynuks może być stosowany do kalibrowania testu anty-Xa (międzynarodowe standardy heparyny lub heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH) nie są odpowiednie do tego zastosowania). Wskutek tego, stężenie fondaparynuksu jest wyrażone w miligramach (mg).

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym fondaparynuksu jest całkowicie i szybko wchłaniany (całkowita biodostępność 100 %). Po pojedynczym podskórnym wstrzyknięciu młodemu, zdrowemu osobom fondaparynuksu, w dawce 2,5 mg, maksymalne stężenie w osoczu (średnia wartość $C_{max} = 0,34$ mg/l) jest osiągnięte 2 godziny po podaniu. Stężenia leku w osoczu, wynoszące połowę wartości średniego C_{max} są osiągnięte 25 minut po podaniu.

U zdrowych osób w podeszłym wieku farmakokinetyka fondaparynuksu jest liniowa dla dawek od 2 do 8 mg podawanych drogą podskórną. Po podawaniu jednej dawki na dobę, stan równowagi stężeń leku w osoczu krwi jest osiągnięty po 3 do 4 dni z 1,3-krotnym zwiększeniem C_{max} i AUC.

Średnie (CV%) oszacowane parametry farmakokinetyczne w stanie równowagi dla fondaparynuksu u pacjentów poddanych operacji wymiany stawu biodrowego, otrzymujących fondaparynuksu w dawce 2,5 mg jeden raz na dobę wynoszą: C_{max} (mg/l) – 0,39 (31 %), T_{max} (h) – 2,8 (18 %) i C_{min} (mg/l) – 0,14 (56 %). U pacjentów ze złamaniem szyjki kości udowej związanym z ich podeszłym wiekiem, stężenia w osoczu dla fondaparynuksu w stanie równowagi wynoszą: C_{max} (mg/l) – 0,50 (32 %), C_{min} (mg/l) – 0,19 (58 %).

W leczeniu DVT i PE u pacjentów otrzymujących fondaparynuksu w dawce 5 mg (masa ciała < 50 kg), 7,5 mg (masa ciała 50-100 kg włącznie) i 10 mg (masa ciała > 100 kg) jeden raz na dobę, dawki dostosowane do masy ciała zapewniały podobną ekspozycję we wszystkich kategoriach wagowych. Średnie (CV%) oszacowane parametry farmakokinetyczne w stanie równowagi dla fondaparynuksu u pacjentów z VTE otrzymujących fondaparynuksu w proponowanym schemacie dawkowania jeden raz na dobę wynoszą: C_{max} (mg/l) – 1,41 (23 %), T_{max} (h) – 2,4 (8%) i C_{min} (mg/l) – 0,52 (45 %). Skojarzone 5. i 95. percentyle wynoszą odpowiednio 0,97 i 1,92 dla C_{max} (mg/l) i 0,24 oraz 0,95 dla C_{min} (mg/l).

Dystrybucja

Objętość dystrybucji fondaparynuksu jest ograniczona (7-11 litrów). *In vitro*, fondaparynuks silnie i swoiście wiąże się z białkiem antytrombiną wiązaniem zależnym od dawki leku i stężenia w osoczu (98,6 % do 97,0 % w zakresie stężenia od 0,5 do 2 mg/l). Fondaparynuks nie wiąże się znacząco z innymi białkami osocza, w tym z czynnikiem płytkowym 4. (PF4).

Ponieważ fondaparynuksu nie wiąże się znacząco z białkami osocza innymi niż antytrombina, nie oczekuje się interakcji z innymi produktami leczniczymi, polegających na wypieraniu ich z połączeń z białkami.

Biotransformacja

Chociaż nie oceniono w pełni metabolizmu leku, to nie wykazano, by fondaparynuks był metabolizowany, a w szczególności by powstawały aktywne metabolity.

In vitro fondaparynuksu nie hamuje CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 lub CYP3A4). Tak więc fondaparynuksu najprawdopodobniej *in vivo* nie wchodzi w

interakcje z innymi produktami leczniczymi na etapie hamowania ich metabolizmu za pośrednictwem CYP.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynosi około 17 godzin u młodych, zdrowych osób i około 21 godzin u zdrowych osób w podeszłym wieku. Fondaparynuks jest wydalany w 64 do 77% przez nerki jako niezmienny związek.

Szczególne populacje

Dzieci i młodzież - Dostępne dane dotyczące populacji dzieci i młodzieży są ograniczone (patrz punkt 5.1).

Pacjenci w podeszłym wieku - Czynność nerek może słabnąć z wiekiem i zatem zdolność eliminacji fondaparynuksu może być zmniejszona u pacjentów w podeszłym wieku. U pacjentów >75 lat, poddanych zabiegom ortopedycznym i otrzymujących fondaparynuks w dawce 2,5 mg jeden raz na dobę, obliczony klirens osocza był 1,2 do 1,4 razy mniejszy niż u pacjentów <65 lat. Podobny model obserwuje się u pacjentów leczonych z powodu DVT i PE.

Zaburzenie czynności nerek - W porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny >80 ml/min), poddanych zabiegom ortopedycznym i otrzymujących fondaparynuks w dawce 2,5 mg jeden raz na dobę, u pacjentów z lekkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 50 do 80 ml/min) klirens osocza jest 1,2 do 1,4 razy mniejszy i średnio 2 razy mniejszy u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30 do 50 ml/min). W ciężkim zaburzeniu czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) klirens osocza jest około 5 razy niższy niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Wyznaczony na tej podstawie końcowy okres półtrwania wynosił 29 h u pacjentów z umiarkowanym i 72 h u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek. Podobny model obserwuje się u pacjentów leczonych z powodu DVT i PE.

Masa ciała - Klirens osocza fondaparynuksu zwiększa się wraz z masą ciała (9% zwiększenie na 10 kg).

Płeć - Nie obserwowano różnic zależnych od płci po dostosowaniu dawki do masy ciała.

Rasa - Nie przeprowadzono prospektywnych badań dotyczących różnic farmakokinetycznych u osobników różnych ras. Jakkolwiek, badania przeprowadzone u zdrowych osobników z Azji (Japończycy) nie wykazały różnego profilu farmakokinetycznego w porównaniu do zdrowych osobników rasy kaukaskiej. Podobnie, nie obserwowano różnic dotyczących klirensu osocza między pacjentami rasy czarnej i rasy kaukaskiej, poddanymi zabiegom ortopedycznym.

Zaburzenie czynności wątroby - Po podaniu podskórnym pojedynczej dawki fondaparynuksu u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (kategoria B wg klasyfikacji Child-Pugh) wartości całkowitego (dla postaci związanej i niezwiązanej) C_{max} i AUC były zmniejszone odpowiednio o 22% i o 39% w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby. Mniejsze stężenie fondaparynuksu w osoczu wynika ze zmniejszenia wiązania z ATIII, której stężenie w osoczu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby jest zmniejszone, co powoduje zwiększenie klirensu nerkowego fondaparynuksu. Tym samym można oczekiwać, że stężenie niezwiązanego fondaparynuksu u pacjentów z lekkim i umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby pozostanie niezmiennie i dlatego, na podstawie danych farmakokinetycznych, zmiana dawkowania leku w tej grupie pacjentów nie jest konieczna.

Nie badano farmakokinetyki fondaparynuksu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i genotoksyczności nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym i badania odnośnie toksycznego wpływu na rozmnażanie nie ujawniły szczególnego ryzyka, ale nie dostarczyły odpowiedniej dokumentacji odnośnie marginesów bezpieczeństwa z powodu ograniczonej ekspozycji u gatunków zwierząt.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Chlorek sodu
Woda do wstrzykiwań
Kwas solny
Wodorotlenek sodu

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać poniżej 25°C. Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Cylinder strzykawki ze szkła Typu I (pojemność 1 ml), z przymocowaną igłą o wymiarach 27 x 12,7 mm, zabezpieczony nakrywką tłoka z elastomeru chlorobutyłu.

Preparat Arixtra 7,5 mg/0,6 dostępny jest w opakowaniach po 2, 7, 10 i 20 ampulko-strzykawek. Są dwa rodzaje strzykawek:

- strzykawka z karmazynowym tłokiem i automatycznym systemem zabezpieczającym
- strzykawka z karmazynowym tłokiem i ręcznym systemem zabezpieczającym.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wstrzyknięcie podskórne należy wykonywać w taki sam sposób jak przy użyciu zwykłej strzykawki.

Roztwory do podawania parenteralnego należy przed podaniem obejrzeć, czy nie zawierają strąceń i nie zmieniły zabarwienia.

Instrukcja dotycząca samodzielnego podawania leku jest zamieszczona w Ulotce Dla Pacjenta.

System zabezpieczenia igły w ampulko-strzykawkach preparatu Arixtra został zaprojektowany jako system zabezpieczający przed zakłuciem igłą po wykonaniu wstrzyknięcia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony tylko do jednorazowego użytku.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlandia

8 NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9 DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 marca 2002
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 marca 2007

10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Arixtra 10 mg/0,8 ml roztwór do wstrzykiwań, ampułko-strzykawka.

2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułko-strzykawka zawiera 10 mg soli sodowej fondaparynuksu w 0,8 ml roztworu do wstrzykiwań.

Substancja(e) pomocnicza(e) o znanym działaniu: Zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę i dlatego jest uznawany za zasadniczo niezawierający sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Roztwór jest klarownym i bezbarwnym do jasnożółtego płynem.

4 SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie ostrej zakrzepicy żył głębokich (ang. Deep Vein Thrombosis - DVT) u osób dorosłych i leczenie ostrego zatoru płucnego (ang. Pulmonary Embolism - PE), z wyjątkiem pacjentów niestabilnych hemodynamicznie i pacjentów, u których konieczna jest tromboliza lub płucna embolektomia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka fondaparynuksu wynosi 7,5 mg (pacjenci z masą ciała ≥ 50 , ≤ 100 kg) raz na dobę, podawana we wstrzyknięciu podskórnym. U pacjentów z masą ciała < 50 kg, zalecana dawka wynosi 5 mg. U pacjentów z masą ciała > 100 kg, zalecana dawka wynosi 10 mg.

Leczenie należy kontynuować co najmniej przez 5 dni i do czasu ustalenia odpowiedniej terapii doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (międzynarodowy współczynnik znormalizowany 2 do 3). Jednoczesne leczenie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi należy rozpocząć tak szybko, jak jest to możliwe i zwykle w ciągu 72 godzin. W badaniach klinicznych, średni czas podawania leku wynosił 7 dni i doświadczenie kliniczne dotyczące leczenia powyżej 10 dni jest ograniczone.

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku - Nie ma konieczności modyfikacji dawki leku. U pacjentów ≥ 75 lat należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu, ponieważ czynność nerek słabnie wraz z wiekiem (patrz punkt 4.4).

Zaburzenie czynności nerek - Należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Nie ma doświadczeń w stosowaniu leku zarówno w podgrupie pacjentów z dużą masą ciała (> 100 kg), jaki i pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min). W tej podgrupie pacjentów, po początkowej dawce dobowej 10 mg można rozważyć zmniejszenie dawki dobowej do 7,5 mg, opierając się na modelu farmakokinetycznym leku (patrz punkt 4.4).

Fondaparynuksu nie należy stosować u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) (patrz punkt 4.3).

Zaburzenie czynności wątroby - Nie ma konieczności modyfikacji dawki leku u pacjentów z lekkim lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. Należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, ponieważ działanie leku w tej grupie pacjentów nie było badane (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież - Fondaparynuks nie jest zalecany do stosowania u dzieci poniżej 17 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Sposób podawania

Fondaparynuks jest podawany w głębokim podskórnym wstrzyknięciu pacjentowi leżącemu. Miejsca podawania należy zmieniać na przemian między lewą i prawą przednio-boczną ścianą brzucha, a lewą i prawą tylną-boczną ścianą brzucha. W celu uniknięcia utraty leku podczas stosowania ampułko-strzykawki, nie należy opróżniać strzykawki z pęcherzyków powietrza przed wstrzyknięciem preparatu. Igłę należy wprowadzić na całą jej długość, prostopadle w fałd skórny, trzymany między kciukiem a palcem wskazującym; fałd skórny należy trzymać przez cały czas trwania wstrzykiwania leku.

Dodatkowa instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- czynne, klinicznie znaczące krwawienie
- ostre bakteryjne zapalenie wsierdzia
- ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Fondaparynuks jest przeznaczony tylko do stosowania podskórnego. Nie należy podawać leku domięśniowo.

Doświadczenia w stosowaniu fondaparynuksu u pacjentów niestabilnych hemodynamicznie są ograniczone; nie ma doświadczeń w stosowaniu leku u pacjentów, u których konieczna jest tromboliza, embolektomia lub założenie filtra żyły głównej.

Krwotok

Fondaparynuks należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia krwotoku, takich jak pacjenci z wrodzonymi lub nabytymi zaburzeniami krwawienia (np. liczba płytek krwi <50 000/mm³), z czynną żołądkowo-jelitową chorobą wrzodową i przebyłym ostatnio krwotokiem wewnątrzczaszkowym lub w krótkim czasie po zabiegu chirurgicznym mózgu, rdzenia kręgowego lub okulistycznym zabiegu chirurgicznym i w specjalnych grupach pacjentów przedstawionych poniżej.

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwzakrzepowych, należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu u pacjentów, którzy ostatnio przebyli zabieg chirurgiczny (<3 dni) i u których choć raz zastosowano chirurgiczną hemostazę.

Środków, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku, nie należy podawać jednocześnie z fondaparynuksiem. Do tych środków zalicza się takie jak: dezyrudin, środki fibrynolityczne, antagoniści receptora GP IIb/IIIa, heparyna, heparynoidy oraz heparyna drobnocząsteczkowa (ang. Low Molecular Weight Heparin - LMWH). Podczas leczenia żylnych incydentów zakrzepowo-

zatorowych (ang. Venous Thromboembolic Events - VTE) jednoczesne leczenie antagonistą witaminy K należy prowadzić zgodnie z informacją zawartą w punkcie 4.5. Inne przeciwplatekcyjne produkty lecznicze (kwas acetylosalicylowy, dipirydamol, sulfinpirazon, tyklopidyna lub kłopidogrel) i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) należy stosować z ostrożnością. Jeżeli jednoczesne stosowanie jest niezbędne, to konieczne jest dokładne monitorowanie pacjenta.

Znieczulenie rdzeniowe / zewnątrzoponowe

U pacjentów otrzymujących fondaparynuks w leczeniu, a nie w profilaktyce VTE, w przypadku zabiegu chirurgicznego nie należy stosować znieczulenia rdzeniowego / zewnątrzoponowego.

Pacjenci w podeszłym wieku

Populacja pacjentów w podeszłym wieku ma zwiększone ryzyko wystąpienia krwawień. Ponieważ czynność nerek zazwyczaj słabnie wraz z wiekiem, dlatego u pacjentów w podeszłym wieku może wystąpić zmniejszona eliminacja leku i zwiększona ekspozycja na fondaparynuks (patrz punkt 5.2). Częstości występowania przypadków krwawienia u pacjentów otrzymujących zalecane dawki w leczeniu DVT lub PE w wieku <65 lat, 65-70 lat i >75 lat wynosiły odpowiednio 3,0%, 4,5% i 6,5%. Odpowiednie częstości u pacjentów otrzymujących zalecane dawki enoksaparyny w leczeniu DVT wynosiły odpowiednio 2,5%, 3,6% i 8,3%, podczas gdy częstości u pacjentów otrzymujących zalecane dawki niefrakcjonowanej heparyny (UFH) w leczeniu PE wynosiły odpowiednio - 5,5%, 6,6% i 7,4%. U pacjentów w podeszłym wieku należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu (patrz punkt 4.2).

Mała masa ciała

Doświadczenie kliniczne w stosowaniu leku u pacjentów z masą ciała <50 kg jest ograniczone. Należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu w dawce dobowej wynoszącej 5 mg w tej populacji (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Zaburzenie czynności nerek

Ryzyko wystąpienia krwawienia zwiększa się wraz ze zwiększeniem zaburzenia czynności nerek. Wiadomo, że fondaparynuks jest wydalany głównie przez nerki. Częstości występowania przypadków krwawień u pacjentów otrzymujących zalecane dawki w leczeniu DVT lub PE z prawidłową czynnością nerek, lekkim zaburzeniem czynności nerek, umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek i ciężkim zaburzeniem czynności nerek wynosiły odpowiednio 3,0% (34/1132), 4,4% (32/733), 6,6% (21/318) i 14,5% (8/55). Odpowiednie częstości u pacjentów otrzymujących zalecane dawki enoksaparyny w leczeniu DVT wynosiły odpowiednio 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) i 11,1% (2/18), a u pacjentów otrzymujących zalecane dawki niefrakcjonowanej heparyny w leczeniu PE wynosiły odpowiednio 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) i 10,7% (3/28).

Fondaparynuks jest przeciwwskazany w ciężkim zaburzeniu czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) i należy zachować ostrożność podczas stosowania leku u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min). Czas trwania leczenia nie powinien przekraczać czasu oszacowanego podczas badania klinicznego (średnio 7 dni) (patrz punkt 4.2, 4.3 i 5.2).

Nie ma doświadczeń w podgrupie pacjentów zarówno z dużą masą ciała (>100 kg), jak i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min). Należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu u tych pacjentów. Po początkowej dawce dobowej 10 mg, można rozważyć zmniejszenie dawki dobowej do 7,5 mg, opierając się na modelu farmakokinetycznym leku (patrz punkt 4.2).

Ciężkie zaburzenie czynności wątroby

Stosowanie fondaparynuksu należy wnikliwie rozważyć z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia krwawienia spowodowanego niedoborem czynników krzepnięcia u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z trombocytopenią indukowaną przez heparynę

Należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła trombocytopenia indukowana przez heparynę (ang. Heparin Induced Thrombocytopenia - HIT). Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania fondaparynuksu u pacjentów z HIT typu II nie zostało zbadane. Fondaparynuks nie wiąże się z czynnikiem płytkowym 4. ani nie reaguje krzyżowo z surowicami pacjentów z HIT typu II. Tym niemniej rzadko otrzymywano spontaniczne zgłoszenia HIT u pacjentów leczonych fondaparynuksiem. Jak dotąd nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy leczeniem fondaparynuksiem i występowaniem HIT.

Alergia na lateks.

Nasadka na igłę ampułko-strzykawki zawiera gumę z naturalnego suchego kauczuku (lateksu), mogącą wywoływać reakcje alergiczne u osób uczulonych na lateks.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ryzyko wystąpienia krwawienia jest większe podczas jednoczesnego podawania fondaparynuksu i środków, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych fondaparynuksu doustne leki przeciwzakrzepowe (warfaryna) nie wpływały na farmakokinetykę fondaparynuksu; fondaparynuks w dawce 10 mg, stosowanej w badaniach nad interakcjami, nie wpływał na monitorowanie (INR) przeciwzakrzepowej aktywności warfaryny.

Inhibitory płytek (kwas acetylosalicylowy), NLPZ (piroksykam) i digoksyna nie wpływały na farmakokinetykę fondaparynuksu. Fondaparynuks w dawce 10 mg, stosowanej w badaniach nad interakcjami, nie wpływał ani na czas krwawienia podczas leczenia kwasem acetylosalicylowym lub piroksykamem, ani na farmakokinetykę digoksyny w stanie równowagi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania fondaparynuksu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka (płodu), przebieg porodu i rozwój pourodzeniowy są niewystarczające. Fondaparynuksu nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Fondaparynuks jest wydzielany do mleka szczurów, ale nie wiadomo, czy fondaparynuks jest wydzielany do mleka ludzkiego. Nie zaleca się karmić piersią podczas leczenia fondaparynuksiem. Jest mało prawdopodobne wchłanianie leku z przewodu pokarmowego u dziecka.

Płodność

Brak jest danych dotyczących wpływu fundaparynuksu na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach nie wykazano jakiegokolwiek wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi, ciężkimi działaniami niepożądanymi podczas leczenia fondaparynuksiem były powikłania krwotoczne (o różnej lokalizacji, w tym rzadko krwawienia śródczaszkowe/domózgowe i do przestrzeni zewnątrzotrzewnowej) Należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia (patrz punkt 4.4).

Bezpieczeństwo stosowania fondaparynuksu zostało ocenione u 2 517 pacjentów leczonych z powodu żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych i leczonych fondaparynuksiem średnio przez 7 dni. Najczęstszym objawem niepożądanym były powikłania krwotoczne (patrz punkt 4.4).

Reakcje niepożądane zgłaszane przez badaczy, jako co najmniej możliwe związane z fondaparynuksiem są przedstawione w obrębie każdej grupy częstości (bardzo często $\geq 1/10$; często $\geq 1/100$ do $< 1/10$; niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$; rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$; bardzo rzadko $< 1/10\ 000$) i kategorii układów i narządów w kolejności od najcięższych.

| Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA | Działania niepożądane u pacjentów leczonych z powodu żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych ¹ |
|--|--|
| <i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i> | <i>Często:</i> krwawienie (żołądkowo-jelitowe, krwiomocz, krwiak, krwawienie z nosa, krwioplucie, krwotok maciczo-pochwowy, wylew krwi do stawu, do gałki ocznej, plamica, siniak) <i>Niezbyt często:</i> niedokrwistość, małopłytkowość <i>Rzadko:</i> inne krwawienia (wątrobowe, pozaozotkowe, wewnątrzczaszkowe lub wewnątrzczaszkowe), trombocytoza |
| <i>Zaburzenia układu immunologicznego</i> | <i>Rzadko:</i> reakcje alergiczne (w tym bardzo rzadkie zgłoszenia dotyczące obrzęku naczynioruchowego, reakcji anafilaktoidalnych /anafilaktycznych) |
| <i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i> | <i>Rzadko:</i> zwiększenie stężenia azotu pozabiałkowego (ang. non-protein-nitrogen – Npn) (2) |
| <i>Zaburzenia układu nerwowego</i> | <i>Niezbyt często:</i> ból głowy <i>Rzadko:</i> zawroty głowy |
| <i>Zaburzenia żołądka i jelit</i> | <i>Niezbyt często:</i> nudności, wymioty <i>Rzadko:</i> ból brzucha |
| <i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i> | <i>Niezbyt często:</i> zaburzenie czynności wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych |
| <i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i> | <i>Rzadko:</i> wysypka rumieniowata, świąd |
| <i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i> | <i>Niezbyt często:</i> ból, obrzęk <i>Rzadko:</i> reakcja w miejscu wstrzyknięcia |

(1) pojedyncze zdarzenia niepożądane nie zostały wzięte pod uwagę, oprócz tych, które były istotne medycznie.

(2) Npn oznacza azot pozabiałkowy, występujący w moczniku, kwasie moczowym, aminokwasach itp.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu odnotowano rzadkie przypadki zapaleń żołądka, zaparc, biegunek i bilirubinemii.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Dawki fondaparynuksu większe niż zalecane mogą prowadzić do zwiększenia ryzyka krwawienia. Nie jest znane antidotum dla fondaparynuksu.

Należy przerwać leczenie w przypadku przedawkowania leku z towarzyszącymi powikłaniami krwotocznymi i poszukać pierwotnej przyczyny takiego stanu. Należy rozważyć rozpoczęcie odpowiedniej terapii, takiej jak chirurgiczna hemostaza, transfuzja wymienna krwi, przetoczenie świeżej plazmy, plazmafereza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwzakrzepowe.
kod ATC: B01AX05

Działanie farmakodynamiczne

Fondaparynuks jest syntetycznym i selektywnym inhibitorem aktywnego czynnika X (Xa). Aktywność przeciwzakrzepowa fondaparynuksu jest wynikiem selektywnego hamowania czynnika Xa, za pośrednictwem antytrombiny III (antytrombiny). Poprzez selektywne wiązanie antytrombiny fondaparynuks nasila (około 300 razy) naturalną neutralizację czynnika Xa przez antytrombinę. Neutralizacja czynnika Xa przerywa kaskadę krzepnięcia krwi i hamuje zarówno powstawanie trombiny, jak i tworzenie się zakrzepu. Fondaparynuks nie inaktywuje trombiny (aktywnego czynnika II) i nie ma wpływu na czynność płytek.

W dawkach stosowanych w leczeniu fondaparynuksu nie wpływa w klinicznie znaczącym stopniu, na rutynowe testy krzepnięcia, takie jak czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. activated Partial Thromboplastin Time - aPTT), czas krzepnięcia po aktywacji (ang. Activated Clotting Time - ACT) lub czas protrombinowy (ang. prothrombin time - PT)/międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. International Normalised Ratio - INR) w osoczu, ani na czas krwawienia lub aktywność fibrynolityczną osocza. Tym niemniej rzadko otrzymywano spontaniczne zgłoszenia wydłużenia czasu aPTT. W wyższych dawkach mogą wystąpić umiarkowane zmiany aPTT. Fondaparynuks w dawce 10 mg, stosowanej w badaniach nad interakcjami, nie wpływał znacząco na aktywność przeciwzakrzepową (INR) warfaryny.

Fondaparynuks nie reaguje krzyżowo z surowicami pacjentów z trombocytopenią indukowaną przez heparinę.

Badania kliniczne

Celem programu badań klinicznych fondaparynuksu w leczeniu żylnych incydentów zakrzepowozatorowych było zademonstrowanie skuteczności fondaparynuksu w leczeniu zakrzepicy żył

głębokich (DVT) i zatoru płucnego (PE). Ponad 4 874 pacjentów brało udział w kontrolowanych badaniach klinicznych II i III Fazy.

Leczenie zakrzepicy żył głębokich

W randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem ostrej objawowej DVT, fondaparynuks w dawce 5 mg (masa ciała < 50 kg), 7,5 mg (masa ciała \geq 50 mg \leq 100 kg) lub 10 mg (masa ciała > 100 kg) podawany we wstrzyknięciu podskórnym jeden raz na dobę był porównywany z solą sodową enoksaparyny w dawce 1 mg/kg mc. podawaną we wstrzyknięciu podskórnym dwa razy na dobę. W sumie leczono 2 192 pacjentów; w obydwu grupach pacjenci byli leczeni co najmniej przez 5 dni i nie dłużej niż 26 dni (średnio 7 dni). Pacjenci z obydwu badanych grup byli leczeni antagonistą witaminy K, które zwykle rozpoczynało się w ciągu 72 godzin po pierwszym podaniu leku podczas badania i było kontynuowane przez 90 ± 7 dni, z regularnym dostosowywaniem dawki leku w celu osiągnięcia wartości INR 2 do 3. Na pierwotny punkt końcowy skuteczności leku składały się potwierdzone objawowe nawracające VTE nie powodujące zgonu i VTE kończące się zgonem, zgłaszane do 97 dnia. Leczenie fondaparynuksiem wykazało, że nie jest gorsze od leczenia enoksaparyną (częstość występowania VTE wynosiła odpowiednio 3,9% i 4,1%).

Duże krwawienia podczas początkowego okresu leczenia obserwowano u 1,1% pacjentów otrzymujących fondaparynuks, w porównaniu do 1,2% pacjentów otrzymujących enoksaparynę.

Leczenie zatoru płucnego

Randomizowane otwarte badanie kliniczne zostało przeprowadzone u pacjentów z ostrym objawowym PE. Rozpoznanie było potwierdzone za pomocą obiektywnych testów (scyntygram płuc, angiografia tętnicy płucnej lub tomografia komputerowa). Pacjenci, u których konieczna była tromboliza lub embolektomia lub założenie filtra żyły głównej zostali wykluczeni z badania. Randomizowani pacjenci mogli być wstępnie leczeni niefrakcjonowaną heparyną (UFH) podczas skринingowej fazy, ale pacjenci leczeni dłużej niż 24 godziny lekami przeciwzakrzepowymi w dawce terapeutycznej lub z nadciśnieniem tętniczym nie poddającym się leczeniu byli wykluczeni z badania. Fondaparynuks w dawce 5 mg (masa ciała < 50 kg), 7,5 mg (masa ciała \geq 50 mg \leq 100 kg) lub 10 mg (masa ciała > 100 kg) podawany we wstrzyknięciu podskórnym jeden raz na dobę był porównywany z niefrakcjonowaną heparyną podawaną w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (5 000 j.m.), a następnie w ciągłej infuzji dożylnej dostosowanej tak, aby utrzymać wartość aPTT 1,5-2,5 razy większą od wartości kontrolnej. W sumie leczono 2 184 pacjentów; w obydwu grupach pacjenci byli leczeni co najmniej przez 5 dni i nie dłużej niż 22 dni (średnio 7 dni). Pacjenci z obydwu badanych grup byli leczeni antagonistą witaminy K, które zwykle rozpoczynało się w ciągu 72 godzin po pierwszym podaniu leku podczas badania i było kontynuowane przez 90 ± 7 dni, z regularnym dostosowywaniem dawki leku w celu osiągnięcia wartości INR 2 do 3. Na pierwotny punkt końcowy skuteczności leku składały się potwierdzone objawowe nawracające VTE nie powodujące zgonu i VTE kończące się zgonem, zgłaszane do 97 dnia. Leczenie fondaparynuksiem wykazało, że nie jest gorsze od leczenia niefrakcjonowaną heparyną (częstość występowania VTE wynosiła odpowiednio 3,8% i 5,0%).

Duże krwawienia podczas początkowego okresu leczenia obserwowano u 1,3% pacjentów otrzymujących fondaparynuks, w porównaniu do 1,1% pacjentów otrzymujących niefrakcjonowaną heparynę.

Pilotowe badanie dotyczące doboru dawki i farmakokinetyki fondaparynuksu u dzieci z zakrzepicą żył głębokich

W badaniu prowadzonym na zasadzie próby otwartej uczestniczyło 24 dzieci i młodzieży (n=10, w wieku od 1 do \leq 5 lat i masie ciała 8-20 kg; n=7 w wieku od 6 do \leq 12 lat i masie ciała 17-47 kg; n=7 w wieku od 13 do \leq 18 lat i masie ciała 47-130 kg), u których w chwili rozpoczęcia badania podano fondaparynuks z powodu zakrzepicy żyłnej. Większość pacjentów stanowili Hiszpanie (67%); 58% w badanej grupie stanowiły osoby płci męskiej. Fondaparynuks podawano w początkowej dawce 0,1 mg/kg masy ciała, podskórnie, raz na dobę i dawkę ustalano, aby uzyskać maksymalne stężenie soli sodowej fondaparynuksu w zakresie od 0,5 do 1 mg/l po 4 godzinach. Mediana czasu trwania leczenia w tym badaniu wynosiła 3,5 dnia. U większości pacjentów (88%) uzyskano docelowe stężenie fondaparynuksu po 4 godzinach od podania pierwszej dawki. W przypadku dwóch pacjentów podczas

badania doszło do wystąpienia krwawienia. U jednego z nich w 5. dniu leczenia doszło do encefalopatii nadciśnieniowej, której towarzyszyło krwawienie śródczaszkowe, z powodu którego przerwano podawanie fondaparynuksu. U drugiego pacjenta zgłoszono wystąpienie krwawienia żołądkowo-jelitowego o niewielkim nasileniu w 5. dniu leczenia, co było powodem czasowego przerwania podawania fondaparynuksu. Omawiane badanie, w którym nie było grupy kontrolnej, nie może być podstawą dla żadnych wniosków, dotyczących skuteczności klinicznej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka soli sodowej fondaparynuksu jest wyprowadzona ze stężenia fondaparynuksu w osoczu określonego ilościowo przez aktywność przeciw czynnikowi Xa. Tylko fondaparynuks może być stosowany do kalibrowania testu anty-Xa (międzynarodowe standardy heparyny lub heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH) nie są odpowiednie do tego zastosowania). Wskutek tego, stężenie fondaparynuksu jest wyrażone w miligramach (mg).

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym fondaparynuksu jest całkowicie i szybko wchłaniany (całkowita biodostępność 100 %). Po pojedynczym podskórnym wstrzyknięciu młodemu, zdrowemu osobom fondaparynuksu, w dawce 2,5 mg, maksymalne stężenie w osoczu (średnia wartość $C_{\max} = 0,34$ mg/l) jest osiągnięte 2 godziny po podaniu. Stężenia leku w osoczu, wynoszące połowę wartości średniego C_{\max} są osiągnięte 25 minut po podaniu.

U zdrowych osób w podeszłym wieku farmakokinetyka fondaparynuksu jest liniowa dla dawek od 2 do 8 mg podawanych drogą podskórną. Po podawaniu jednej dawki na dobę, stan równowagi stężeń leku w osoczu krwi jest osiągnięty po 3 do 4 dni z 1,3-krotnym zwiększeniem C_{\max} i AUC.

Średnie (CV%) oszacowane parametry farmakokinetyczne w stanie równowagi dla fondaparynuksu u pacjentów poddanych operacji wymiany stawu biodrowego, otrzymujących fondaparynuksu w dawce 2,5 mg jeden raz na dobę wynoszą: C_{\max} (mg/l) – 0,39 (31 %), T_{\max} (h) – 2,8 (18 %) i C_{\min} (mg/l) – 0,14 (56 %). U pacjentów ze złamaniem szyjki kości udowej związanym z ich podeszłym wiekiem, stężenia w osoczu dla fondaparynuksu w stanie równowagi wynoszą: C_{\max} (mg/l) – 0,50 (32 %), C_{\min} (mg/l) – 0,19 (58 %).

W leczeniu DVT i PE u pacjentów otrzymujących fondaparynuksu w dawce 5 mg (masa ciała < 50 kg), 7,5 mg (masa ciała 50-100 kg włącznie) i 10 mg (masa ciała > 100 kg) jeden raz na dobę, dawki dostosowane do masy ciała zapewniały podobną ekspozycję we wszystkich kategoriach wagowych. Średnie (CV%) oszacowane parametry farmakokinetyczne w stanie równowagi dla fondaparynuksu u pacjentów z VTE otrzymujących fondaparynuksu w proponowanym schemacie dawkowania jeden raz na dobę wynoszą: C_{\max} (mg/l) – 1,41 (23 %), T_{\max} (h) – 2,4 (8%) i C_{\min} (mg/l) – 0,52 (45 %). Skojarzone 5. i 95. percentyle wynoszą odpowiednio 0,97 i 1,92 dla C_{\max} (mg/l) i 0,24 oraz 0,95 dla C_{\min} (mg/l).

Dystrybucja

Objętość dystrybucji fondaparynuksu jest ograniczona (7-11 litrów). *In vitro*, fondaparynuks silnie i swoiście wiąże się z białkiem antytrombiną wiązaniem zależnym od dawki leku i stężenia w osoczu (98,6 % do 97,0 % w zakresie stężenia od 0,5 do 2 mg/l). Fondaparynuks nie wiąże się znacząco z innymi białkami osocza, w tym z czynnikiem płytkowym 4. (PF4).

Ponieważ fondaparynuks nie wiąże się znacząco z białkami osocza innymi niż antytrombina, nie oczekuje się interakcji z innymi produktami leczniczymi polegających na wypieraniu ich z połączeń z białkami.

Biotransformacja

Chociaż nie oceniono w pełni metabolizmu leku, to nie wykazano, by fondaparynuks był metabolizowany, a w szczególności by powstawały aktywne metabolity.

In vitro fondaparynuks nie hamuje CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 lub CYP3A4). Tak więc fondaparynuks najprawdopodobniej *in vivo* nie wchodzi w interakcje z innymi produktami leczniczymi na etapie hamowania ich metabolizmu za pośrednictwem CYP.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynosi około 17 godzin u młodych, zdrowych osób i około 21 godzin u zdrowych osób w podeszłym wieku. Fondaparynuks jest wydalany w 64 do 77% przez nerki jako niezmienny związek.

Szczególne populacje

Dzieci i młodzież - Dostępne dane dotyczące populacji dzieci i młodzieży są ograniczone (patrz punkt 5.1).

Pacjenci w podeszłym wieku - Czynność nerek może słabnąć z wiekiem i zatem zdolność eliminacji fondaparynuksu może być zmniejszona u pacjentów w podeszłym wieku. U pacjentów >75 lat, poddanych zabiegom ortopedycznym i otrzymujących fondaparynuks w dawce 2,5 mg jeden raz na dobę, obliczony klirens osocza był 1,2 do 1,4 razy mniejszy niż u pacjentów <65 lat. Podobny model obserwuje się u pacjentów leczonych z powodu DVT i PE.

Zaburzenie czynności nerek - W porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny >80 ml/min), poddanych zabiegom ortopedycznym i otrzymujących fondaparynuks w dawce 2,5 mg jeden raz na dobę, u pacjentów z lekkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 50 do 80 ml/min) klirens osocza jest 1,2 do 1,4 razy mniejszy i średnio 2 razy mniejszy u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30 do 50 ml/min). W ciężkim zaburzeniu czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) klirens osocza jest około 5 razy niższy niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Wyznaczony na tej podstawie końcowy okres półtrwania wynosił 29 h u pacjentów z umiarkowanym i 72 h u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek. Podobny model obserwuje się u pacjentów leczonych z powodu DVT i PE.

Masa ciała - Klirens osocza fondaparynuksu zwiększa się wraz z masą ciała (9% zwiększenie na 10 kg).

Płeć - Nie obserwowano różnic zależnych od płci po dostosowaniu dawki do masy ciała.

Rasa - Nie przeprowadzono prospektywnych badań dotyczących różnic farmakokinetycznych u osobników różnych ras. Jakkolwiek, badania przeprowadzone u zdrowych osobników z Azji (Japończycy) nie wykazały różnego profilu farmakokinetycznego w porównaniu do zdrowych osobników rasy kaukaskiej. Podobnie, nie obserwowano różnic dotyczących klirensu osocza między pacjentami rasy czarnej i rasy kaukaskiej, poddanymi zabiegom ortopedycznym.

Zaburzenie czynności wątroby - Po podaniu podskórnym pojedynczej dawki fondaparynuksu u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (kategoria B wg klasyfikacji Child-Pugh) wartości całkowitego (dla postaci związanej i niezwiązanej) C_{max} i AUC były zmniejszone odpowiednio o 22% i o 39% w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby. Mniejsze stężenie fondaparynuksu w osoczu wynika ze zmniejszenia wiązania z ATIII, której stężenie w osoczu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby jest zmniejszone, co powoduje zwiększenie klirensu nerkowego fondaparynuksu. Tym samym można oczekiwać, że stężenie niezwiązanego fondaparynuksu u pacjentów z lekkim i umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby pozostanie niezmiennym i dlatego, na podstawie danych farmakokinetycznych, zmiana dawkowania leku w tej grupie pacjentów nie jest konieczna.

Nie badano farmakokinetyki fondaparynuksu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i genotoksyczności nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym i badania odnośnie toksycznego wpływu na rozmnażanie nie ujawniły szczególnego ryzyka, ale nie dostarczyły odpowiedniej dokumentacji odnośnie marginesów bezpieczeństwa z powodu ograniczonej ekspozycji u gatunków zwierząt.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Chlorek sodu
Woda do wstrzykiwań
Kwas solny
Wodorotlenek sodu

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać poniżej 25°C. Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Cylinder strzykawki ze szkła Typu I (pojemność 1 ml), z przymocowaną igłą o wymiarach 27 x 12,7 mm, zabezpieczony nakrywką tłoka z elastomeru chlorobutyłu.

Preparat Arixtra 10 mg/0,8 dostępny jest w opakowaniach po 2, 7, 10 i 20 ampułko-strzykawek

- strzykawka z fioletowym tłokiem i automatycznym systemem zabezpieczającym
- strzykawka z fioletowym tłokiem i ręcznym systemem zabezpieczającym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wstrzyknięcie podskórne należy wykonywać w taki sam sposób jak przy użyciu zwykłej strzykawki.

Roztwory do podawania parenteralnego należy przed podaniem obejrzeć, czy nie zawierają strąceń i nie zmieniły zabarwienia.

Instrukcja dotycząca samodzielnego podawania leku jest zamieszczona w Ulotce Dla Pacjenta.

System zabezpieczenia igły w ampułko-strzykawkach preparatu Arixtra został zaprojektowany jako system zabezpieczający przed zakłuciem igłą po wykonaniu wstrzyknięcia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony tylko do jednorazowego użytku.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlandia

8 NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9 DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 marca 2002
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 marca 2007

10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań
sól sodowa fondaparynuksu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna ampułko-strzykawka (0,3 ml) zawiera 1,5 mg soli sodowej fondaparynuksu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: chlorek sodu, wodę do wstrzykiwań, kwas solny, wodorotlenek sodu.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań, 2 ampułko-strzykawki z automatycznym systemem zabezpieczającym
Roztwór do wstrzykiwań, 7 ampułko-strzykawek z automatycznym systemem zabezpieczającym
Roztwór do wstrzykiwań, 10 ampułko-strzykawek z automatycznym systemem zabezpieczającym
Roztwór do wstrzykiwań, 20 ampułko-strzykawek z automatycznym systemem zabezpieczającym

Roztwór do wstrzykiwań, 2 ampułko-strzykawki z ręcznym systemem zabezpieczającym
Roztwór do wstrzykiwań, 10 ampułko-strzykawek z ręcznym systemem zabezpieczającym
Roztwór do wstrzykiwań, 20 ampułko-strzykawek z ręcznym systemem zabezpieczającym

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do stosowania podskórnego

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nasadka na igłę strzykawki zawiera lateks. Może powodować ciężkie reakcje alergiczne.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać poniżej 25°C. Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlandia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/206/005 – 2 ampułko-strzykawki z automatycznym systemem zabezpieczającym
EU/1/02/206/006 – 7 ampułko-strzykawk z automatycznym systemem zabezpieczającym
EU/1/02/206/007 – 10 ampułko-strzykawk z automatycznym systemem zabezpieczającym
EU/1/02/206/008 – 20 ampułko-strzykawk z automatycznym systemem zabezpieczającym

EU/1/02/206/024 - 2 ampułko-strzykawki z ręcznym systemem zabezpieczającym
EU/1/02/206/025 - 10 ampułko-strzykawk z ręcznym systemem zabezpieczającym
EU/1/02/206/026 - 20 ampułko-strzykawk z ręcznym systemem zabezpieczającym

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

arixtra 1,5 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

AMPULKO-STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań
fondaparynuks Na

sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań
sól sodowa fondaparynuksu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna ampułko-strzykawka (0,5 ml) zawiera 2,5 mg soli sodowej fondaparynuksu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: chlorek sodu, wodę do wstrzykiwań, kwas solny, wodorotlenek sodu.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań, 2 ampułko-strzykawki z automatycznym systemem zabezpieczającym
Roztwór do wstrzykiwań, 7 ampułko-strzykawek z automatycznym systemem zabezpieczającym
Roztwór do wstrzykiwań, 10 ampułko-strzykawek z automatycznym systemem zabezpieczającym
Roztwór do wstrzykiwań, 20 ampułko-strzykawek z automatycznym systemem zabezpieczającym

Roztwór do wstrzykiwań, 2 ampułko-strzykawki z ręcznym systemem zabezpieczającym
Roztwór do wstrzykiwań, 10 ampułko-strzykawek z ręcznym systemem zabezpieczającym
Roztwór do wstrzykiwań, 20 ampułko-strzykawek z ręcznym systemem zabezpieczającym

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do stosowania podskórnego lub dożylnego

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nasadka na igłę strzykawki zawiera lateks. Może powodować ciężkie reakcje alergiczne.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać poniżej 25°C. Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlandia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/206/001 – 2 ampułko-strzykawki z automatycznym systemem zabezpieczającym
EU/1/02/206/002 – 7 ampułko-strzykawk z automatycznym systemem zabezpieczającym
EU/1/02/206/003 – 10 ampułko-strzykawk z automatycznym systemem zabezpieczającym
EU/1/02/206/004 – 20 ampułko-strzykawk z automatycznym systemem zabezpieczającym

EU/1/02/206/021 - 2 ampułko-strzykawki z ręcznym systemem zabezpieczającym
EU/1/02/206/022 - 10 ampułko-strzykawk z ręcznym systemem zabezpieczającym
EU/1/02/206/023 - 20 ampułko-strzykawk z ręcznym systemem zabezpieczającym

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

arixtra 2,5 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

AMPULKO-STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań
fondaparynuks Na

sc./iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Arixtra 5 mg/0,4 ml roztwór do wstrzykiwań
sól sodowa fondaparinyksu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna ampułko-strzykawka (0,4 ml) zawiera 5 mg soli sodowej fondaparinyksu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: chlorek sodu, wodę do wstrzykiwań, kwas solny, wodorotlenek sodu.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań, 2 ampułko-strzykawki z automatycznym systemem zabezpieczającym
Roztwór do wstrzykiwań, 7 ampułko-strzykawek z automatycznym systemem zabezpieczającym
Roztwór do wstrzykiwań, 10 ampułko-strzykawek z automatycznym systemem zabezpieczającym
Roztwór do wstrzykiwań, 20 ampułko-strzykawek z automatycznym systemem zabezpieczającym

Roztwór do wstrzykiwań, 2 ampułko-strzykawki z ręcznym systemem zabezpieczającym
Roztwór do wstrzykiwań, 10 ampułko-strzykawek z ręcznym systemem zabezpieczającym
Roztwór do wstrzykiwań, 20 ampułko-strzykawek z ręcznym systemem zabezpieczającym

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do stosowania podskórnego

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Masa ciała poniżej 50 kg.

Nasadka na igłę strzykawki zawiera lateks. Może powodować ciężkie reakcje alergiczne.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać poniżej 25°C. Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlandia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/206/009 – 2 ampułko-strzykawki z automatycznym systemem zabezpieczającym
EU/1/02/206/010 – 7 ampułko-strzykawk z automatycznym systemem zabezpieczającym
EU/1/02/206/011 – 10 ampułko-strzykawk z automatycznym systemem zabezpieczającym
EU/1/02/206/018 – 20 ampułko-strzykawk z automatycznym systemem zabezpieczającym

EU/1/02/206/027 - 2 ampułko-strzykawki z ręcznym systemem zabezpieczającym
EU/1/02/206/028 - 10 ampułko-strzykawk z ręcznym systemem zabezpieczającym
EU/1/02/206/033 - 20 ampułko-strzykawk z ręcznym systemem zabezpieczającym

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

arixtra 5 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

AMPULKO-STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Arixtra 5 mg/0,4 ml roztwór do wstrzykiwań
fondaparynuks Na

sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml roztwór do wstrzykiwań
sól sodowa fondaparynuksu.

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna ampułko-strzykawka (0,6 ml) zawiera 7,5 mg soli sodowej fondaparynuksu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: chlorek sodu, wodę do wstrzykiwań, kwas solny, wodorotlenek sodu.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań, 2 ampułko-strzykawki z automatycznym systemem zabezpieczającym
Roztwór do wstrzykiwań, 7 ampułko-strzykawek z automatycznym systemem zabezpieczającym
Roztwór do wstrzykiwań, 10 ampułko-strzykawek z automatycznym systemem zabezpieczającym
Roztwór do wstrzykiwań, 20 ampułko-strzykawek z automatycznym systemem zabezpieczającym

Roztwór do wstrzykiwań, 2 ampułko-strzykawki z ręcznym systemem zabezpieczającym
Roztwór do wstrzykiwań, 10 ampułko-strzykawek z ręcznym systemem zabezpieczającym
Roztwór do wstrzykiwań, 20 ampułko-strzykawek z ręcznym systemem zabezpieczającym

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do stosowania podskórnego

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Masa ciała 50-100 kg.

Nasadka na igłę strzykawki zawiera lateks. Może powodować ciężkie reakcje alergiczne.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać poniżej 25°C. Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlandia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/206/012 – 2 ampułko-strzykawki z automatycznym systemem zabezpieczającym
EU/1/02/206/013 – 7 ampułko-strzykawk z automatycznym systemem zabezpieczającym
EU/1/02/206/014 – 10 ampułko-strzykawk z automatycznym systemem zabezpieczającym
EU/1/02/206/019 – 20 ampułko-strzykawk z automatycznym systemem zabezpieczającym

EU/1/02/206/029 - 2 ampułko-strzykawki z ręcznym systemem zabezpieczającym
EU/1/02/206/030 - 10 ampułko-strzykawk z ręcznym systemem zabezpieczającym
EU/1/02/206/034 - 20 ampułko-strzykawk z ręcznym systemem zabezpieczającym

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

arixtra 7,5 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

AMPULKO-STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml roztwór do wstrzykiwań
fondaparynuks Na

sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Arixtra 10 mg/0,8 ml roztwór do wstrzykiwań
sól sodowa fondaparynuksu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna ampułko-strzykawka (0,8 ml) zawiera 10 mg soli sodowej fondaparynuksu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: chlorek sodu, wodę do wstrzykiwań, kwas solny, wodorotlenek sodu.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań, 2 ampułko-strzykawki z automatycznym systemem zabezpieczającym
Roztwór do wstrzykiwań, 7 ampułko-strzykawek z automatycznym systemem zabezpieczającym
Roztwór do wstrzykiwań, 10 ampułko-strzykawek z automatycznym systemem zabezpieczającym
Roztwór do wstrzykiwań, 20 ampułko-strzykawek z automatycznym systemem zabezpieczającym

Roztwór do wstrzykiwań, 2 ampułko-strzykawki z ręcznym systemem zabezpieczającym
Roztwór do wstrzykiwań, 10 ampułko-strzykawek z ręcznym systemem zabezpieczającym
Roztwór do wstrzykiwań, 20 ampułko-strzykawek z ręcznym systemem zabezpieczającym

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do stosowania podskórnego

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Masa ciała powyżej 100 kg.

Nasadka na igłę strzykawki zawiera lateks. Może powodować ciężkie reakcje alergiczne.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać poniżej 25°C. Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlandia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/206/015 – 2 ampułko-strzykawki z automatycznym systemem zabezpieczającym
EU/1/02/206/016 – 7 ampułko-strzykawk z automatycznym systemem zabezpieczającym
EU/1/02/206/017 – 10 ampułko-strzykawk z automatycznym systemem zabezpieczającym
EU/1/02/206/020 – 20 ampułko-strzykawk z automatycznym systemem zabezpieczającym

EU/1/02/206/031 - 2 ampułko-strzykawki z ręcznym systemem zabezpieczającym
EU/1/02/206/032 - 10 ampułko-strzykawk z ręcznym systemem zabezpieczającym
EU/1/02/206/035 - 20 ampułko-strzykawk z ręcznym systemem zabezpieczającym

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

arixtra 10 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

AMPULKO-STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Arixtra 10 mg/0,8 ml roztwór do wstrzykiwań
fondaparynuks Na

sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań sól sodowa fondaparynuksu

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym.
- Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Arixtra i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Arixtra
3. Jak stosować lek Arixtra
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Arixtra
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Arixtra i w jakim celu się go stosuje

Arixtra jest lekiem, który pomaga zapobiegać tworzeniu się zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych (lek przeciwzakrzepowy).

Arixtra zawiera syntetyczną substancję - sól sodową fondaparynuksu. Substancja ta hamuje czynnik krzepnięcia Xa („dziesięć-A”) we krwi i w ten sposób zapobiega powstawaniu niepożądanych zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych.

Lek Arixtra stosuje się w celu:

- zapobiegania tworzeniu się zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych kończyn dolnych lub płuc po operacjach ortopedycznych (takich jak operacje stawu biodrowego i kolanowego) lub po operacjach w obrębie jamy brzusznej
- zapobiegania tworzeniu się zakrzepów krwi podczas i krótko po okresie ograniczonej ruchomości z powodu ostrej choroby.
- leczenia zakrzepicy w żyłach znajdujących się blisko powierzchni skóry nóg (zakrzepica żył powierzchownych).

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Arixtra

Kiedy nie stosować leku Arixtra:

- **jeśli pacjent ma uczulenie** na sól sodową fondaparynuksu lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- **jeśli u pacjenta występuje nadmierne krwawienie**
- **jeśli u pacjenta występuje bakteryjne zakażenie serca**
- **jeśli u pacjenta występuje bardzo ciężka choroba nerek.**

→ **Należy poinformować lekarza**, jeśli pacjent przypuszcza, że zaistniały u niego opisane powyżej okoliczności. W takim przypadku **nie** wolno stosować leku Arixtra.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Arixtra:

Przed rozpoczęciem stosowania leku Arixtra należy zwrócić się do lekarza:

- **jeśli u pacjenta występuje ryzyko niekontrolowanego krwawienia** (*krwotoku*), obejmujące:
 - wrzód żołądka
 - zaburzenia krwawienia
 - ostatnio przebyte **krwawienie w mózgu** (*krwawienie wewnątrzczaszkowe*)
 - **ostatnio przebyta operacja** mózgu, kręgosłupa lub oczu
- **jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba wątroby**
- **jeśli u pacjenta występuje choroba nerek**
- **jeśli pacjent ma 75 lat lub więcej**
- **jeśli pacjent waży mniej niż 50 kg.**

→ **Należy poinformować lekarza**, jeśli u pacjenta zaistniały opisane powyżej okoliczności.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania leku Arixtra u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 17 lat.

Inne leki i Arixtra

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to również leków zakupionych samodzielnie, które wydawane są bez recepty. Niektóre inne leki mogą wpływać na działanie leku Arixtra lub też lek Arixtra może wpływać na działanie innych leków.

Ciąża i karmienie piersią

Lek Arixtra nie powinien być przepisywany kobietom w ciąży, chyba że jego zastosowanie jest niezbędne. Karmienie piersią podczas stosowania leku Arixtra nie jest zalecane. Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią albo podejrzewa, że jest w ciąży lub planuje ciążę, to:

→ **należy poradzić się lekarza lub farmaceuty** przed zastosowaniem tego leku.

Lek Arixtra zawiera sól.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 23 mg sodu na dawkę i jest uznawany za zasadniczo niezawierający sodu.

Strzykawka z lekiem Arixtra zawiera lateks

Nasadka na igłę strzykawki zawiera lateks, który może powodować ciężkie reakcje alergiczne u osób wrażliwych na lateks.

→ Jeśli pacjent jest uczulony na lateks, powinien **powiedzieć o tym lekarzowi** przed rozpoczęciem leczenia lekiem Arixtra.

3. Jak stosować lek Arixtra

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka leku to 2,5 mg raz na dobę, wstrzykiwana mniej więcej w tym samym czasie każdego dnia.

Jeśli u pacjenta występuje choroba nerek, dawka może być zmniejszona do 1,5 mg raz na dobę.

Jak podawany jest lek Arixtra

- Lek Arixtra podaje się we wstrzyknięciu pod skórę (*podskórnie*) w fałd skóry dolnej części brzucha. Ampułko-strzykawki zawierają dokładnie wymaganą dawkę leku. Dostępne są różne strzykawki zawierające odpowiednio dawkę 2,5 mg lub 1,5 mg. **Dokładna instrukcja dotycząca stosowania znajduje się na odwrocie ulotki.**
- **Nie należy wstrzykiwać leku Arixtra w mięśnie.**

Jak długo należy stosować lek Arixtra

Lek Arixtra należy stosować tak długo, jak zaleca go lekarz. Arixtra zapobiega wystąpieniu ciężkiego stanu.

Wstrzyknięcie zbyt dużej dawki leku Arixtra

Z powodu wystąpienia zwiększonego ryzyka krwawienia, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą.

Pominięcie zastosowania leku Arixtra

- **Należy przyjąć dawkę leku niezwłocznie po przypomnieniu sobie o tym. Nie należy wstrzykiwać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.**
- **W przypadku wątpliwości należy zwrócić się do lekarza prowadzącego lub farmaceuty.**

Nie należy przerywać stosowania leku Arixtra bez zalecenia lekarza

Jeśli pacjent przerwie leczenie bez porozumienia z lekarzem prowadzącym, to występuje u niego ryzyko powstania zakrzepów krwi w żyłach kończyn dolnych lub płuc. **Zanim pacjent przerwie stosowanie leku powinien skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą.**

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Objawy, na które należy zwrócić uwagę

Ciężkie reakcje alergiczne (anafilaksja): mogą wystąpić bardzo rzadko (nie częściej niż u 1 na 10 000) u osób stosujących lek Arixtra. Objawy obejmują:

- obrzęk, czasem twarzy lub ust (obrzęk naczynioruchowy), powodujący trudności w przełykaniu lub oddychaniu
- zapaść

→ Jeśli pojawią się te objawy, **należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Należy przerwać przyjmowanie leku Arixtra.**

Częste działania niepożądane

Mogą wystąpić **częściej niż u 1 na 100** osób otrzymujących lek Arixtra.

- **krwawienia** (na przykład z miejsca zabiegu operacyjnego, z istniejącego wrzodu żołądka, z nosa, z dziąseł)
- **niedokrwistość** (zmniejszenie liczby krwinek czerwonych).

Niezbyt częste działania niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 100 osób** otrzymujących lek Arixtra.

- siniaki lub opuchlizna (*obrzęk*)
- mdłości (*nudności*) lub wymioty
- ból w klatce piersiowej
- duszność
- wysypka lub swędzenie skóry
- sączenie z rany pooperacyjnej
- gorączka
- zmniejszenie lub zwiększenie liczby płytek krwi (komórek krwi niezbędnych do krzepnięcia krwi)
- zwiększenie aktywności niektórych substancji (*enzymów*) wytwarzanych przez wątrobę.

Rzadkie działania niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 1000 osób** otrzymujących lek Arixtra.

- reakcja alergiczna (w tym świąd, obrzęk, wysypka)
- krwawienie wewnętrzne w mózgu lub w jamie brzusznej
- lęk lub dezorientacja
- ból głowy
- omdlenia lub zawroty głowy, obniżenie ciśnienia krwi
- senność lub zmęczenie
- zaczerwienienie skóry
- kaszel
- ból kończyn dolnych lub ból brzucha
- biegunka lub zaparcie
- niestrawność
- zakażenie rany
- zwiększenie stężenia bilirubiny (substancji wytwarzanej przez wątrobę) we krwi
- zmniejszenie stężenia potasu we krwi

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Arixtra

- Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci
- Przechowywać poniżej 25°C. Nie zamrażać
- Lek Arixtra nie wymaga przechowywania w lodówce.

Nie należy stosować tego leku:

- po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku
- w przypadku zauważenia strąceń w roztworze i zmiany jego zabarwienia
- w przypadku zauważenia, że strzykawka jest uszkodzona
- w przypadku otwarcia strzykawki bez zamiaru bezpośredniego jej użycia.

Usuwanie strzykawek

Leków i strzykawek nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Pomoże to chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Arixtra

- Substancją czynną jest 1,5 mg soli sodowej fondaparynuksu w 0,3 ml roztworu do wstrzykiwań.
- Pozostałe składniki to chlorek sodu, woda do wstrzykiwań oraz kwas solny i (lub) wodorotlenek sodu do uzyskania odpowiedniego pH (patrz punkt 2).

Lek Arixtra nie zawiera żadnych składników pochodzenia zwierzęcego.

Jak wygląda lek Arixtra i co zawiera opakowanie

Lek Arixtra jest klarownym i bezbarwnym roztworem do wstrzykiwań. Dostarczany jest w ampułko-strzykawce jednorazowego użytku, zaopatrzonej w system zabezpieczający przed zakłuciem igłą po podaniu leku. Lek Arixtra dostępny jest w opakowaniach po 2, 7, 10 i 20 ampułko-strzykawek (nie wszystkie rodzaje opakowań muszą się znajdować w obrocie).

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**Podmiot odpowiedzialny:**

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlandia

Wytwórca:

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Aspen Pharma Trading Limited
Tél/Tel: 080074944 /+44 (0)1423 852 898
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

България

Aspen Pharma Trading Limited
Тел.: 024917582/+44 (0)1748 828 391
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Česká republika

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 228880774/+44 (0)1423 852 991
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Danmark

Aspen Pharma Trading Limited
Tlf: 80250539/+44 (0)1423 852 992
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Deutschland

Aspen Pharma Trading Limited
Tel.: 0800 589 3218/+44 (0)1748 828 889
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Eesti

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 6682893/+44 (0) 1748 828 391
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Ελλάδα

Aspen Pharma Trading Limited.
Τηλ: 00800128244/+44 (0)1423 852 990
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

España

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 800098847/+44 (0)1423 852 849
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

France

Aspen Pharma Trading Limited
Tél.: + 33 (0)1 39177000
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Hrvatska

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 017776395/+44 (0) 1748 828 391
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Ireland

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 00800 004 04142 /+44 (0) 1748 828 391
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Luxembourg/Luxemburg

Aspen Pharma Trading Limited
Tél/Tel: 80027915/+44 (0)1423 852 898
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Magyarország

Aspen Pharma Trading Limited
Tel.: 0680020832/+44 (0)1423 852 994
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Malta

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: +44 (0)1748 828 391
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Nederland

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 08000224668/+44 (0)1423 533 573
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Norge

Aspen Pharma Trading Limited
Tlf: 80010093/+44 (0)1423 852 995
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Österreich

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 0800006584/+44 (0)1748 828 889
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Polska

Aspen Pharma Trading Limited
Tel.: 008001211566/+44 (0)1423 852 859
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Portugal

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 800855770/+44 (0)1423 852 850
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

România

Aspen Pharma Trading Limited.
Tel: 316300212/+44 (0)1423 852 876
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Slovenija

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 018888201/+44 (0) 1748 828 391
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Slovenská republika

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 0800001427/+44 (0)1423 852 899
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Ísland

Aspen Pharma Trading Limited.
Sími: +44 (0) 1748 828 391
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Italia

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 800098313/+44 (0)1423 533 687
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Κύπρος

Aspen Pharma Trading Limited
Τηλ: 80096374/+44 (0)1423 852 990
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Latvija

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 66163124/+44 (0) 1748 828 391
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Lietuva

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 052140291/+44 (0)1748 828 391
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Suomi/Finland

Aspen Pharma Trading Limited
Puh/Tel: 0800918141/+44 (0)1423 852 993
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Sverige

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 0200883595/+44 (0)1423 852 900
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

United Kingdom

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 0800 008 7392/+44 (0)1748 828 391
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Liechtenstein

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: +44 (0)1748 828 889
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

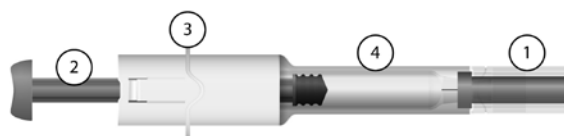
Rodzaje bezpiecznych strzykawek

Są dwa rodzaje bezpiecznych strzykawek zawierających lek Arixtra, zaprojektowanych w celu zabezpieczenia przed zakłuciem igłą po podaniu leku. Jeden rodzaj strzykawek wyposażony jest w **automatyczny** system zabezpieczający igłę, drugi rodzaj w **ręczny** system zabezpieczający igłę.

Części strzykawki:

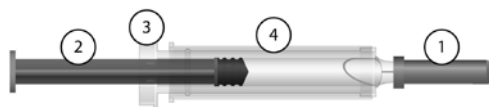
- ① Nasadka na igłę
- ② Tłok
- ③ Uchwyt
- ④ Osłonka zabezpieczająca igłę

Rysunek 1. Strzykawka z **automatycznym** systemem zabezpieczającym igłę

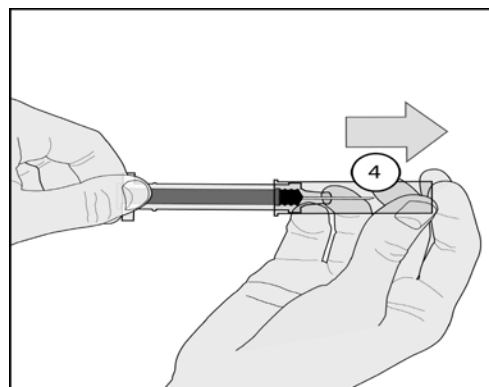


Strzykawka z **ręcznym** systemem zabezpieczającym igłę

Rysunek 2. Strzykawka z **ręcznym** systemem zabezpieczającym igłę



Rysunek 3. Strzykawka z **ręcznym** systemem zabezpieczającym igłę – pokazano sposób przesuwania osłonki zabezpieczającej igłę **PO UŻYCIU**



SZCZEGÓŁOWA INSTRUKCJA STOSOWANIA LEKU ARIXTRA

Instrukcja stosowania

Poniższa instrukcja dotyczy obydwu rodzajów strzykawek (z automatycznym i z ręcznym systemem zabezpieczającym igłę). W instrukcji wyraźnie zaznaczono różnice w postępowaniu w zależności od rodzaju strzykawki.

1. Należy dokładnie umyć ręce wodą z mydłem i wytrzeć do sucha ręcznikiem.

2. Należy wyjąć strzykawkę z opakowania i sprawdzić czy:

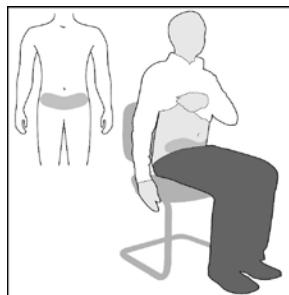
- nie upłynął termin ważności leku
- roztwór jest klarowny i bezbarwny oraz nie zawiera strąceń
- strzykawka nie została otwarta ani uszkodzona

3. Należy usiąść lub położyć się w wygodnej pozycji.

Wybrać miejsce w dolnej części brzucha, co najmniej 5 cm poniżej pępka (rysunek A).

Wstrzyknięcia należy wykonywać **na przemian raz po lewej a raz po prawej stronie** dolnej okolicy brzucha. Takie postępowanie pomoże zmniejszyć dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia.

Należy skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką, jeżeli wstrzyknięcie w dolną okolicę brzucha nie jest możliwe.



Rysunek A

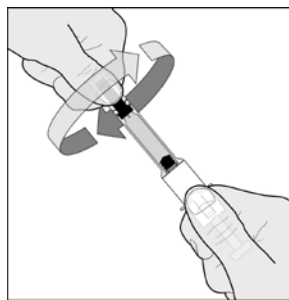
4. Miejsce wstrzyknięcia należy przemyć wacikiem nasączonym spirytusem.

5. Nasadkę na igłę należy zdjąć, najpierw przekręcając ją (rysunek B1), a potem pociągając w prostej linii w stosunku do trzonu strzykawki (rysunek B2).

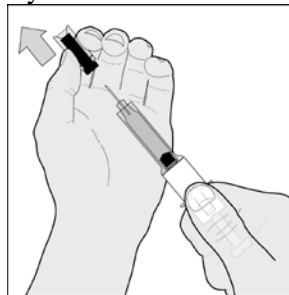
Nasadkę na igłę należy wyrzucić.

Ważne uwagi

- **Nie należy dotykać igły** oraz nie należy dopuścić do kontaktu igły z innymi powierzchniami przed wstrzyknięciem.
- Obecność małego pęcherzyka powietrza w strzykawce jest normalna. **Nie należy usuwać pęcherzyka powietrza przed wykonaniem wstrzyknięcia** – może to prowadzić do utraty części leku.

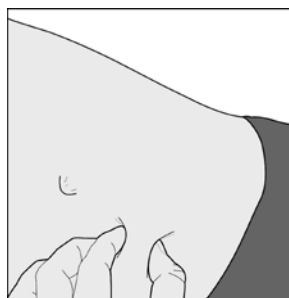


Rysunek B1



Rysunek B2

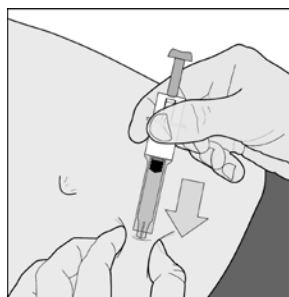
6. Należy palcami delikatnie chwycić wcześniej oczyszczoną skórę, tworząc fałd skórny. Fałd skórny należy trzymać między kciukiem i palcem wskazującym podczas całego okresu wykonywania wstrzyknięcia (rysunek C).



Rysunek C

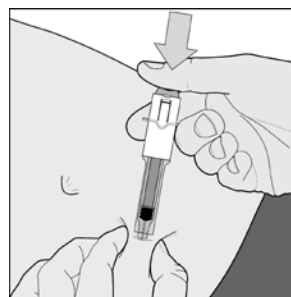
7. Strzykawkę należy trzymać palcami za uchwyt w sposób pewny.

Całą długość igły należy wprowadzić pod kątem prostym w fałd skórny (rysunek D).



Rysunek D

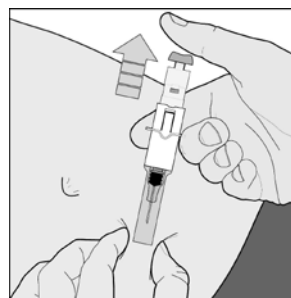
8. Należy wstrzyknąć CAŁĄ zawartość strzykawki naciskając tłok w dół, do czasu aż wystąpi opór (rysunek E).



Rysunek E

Strzykawka z systemem automatycznym

9. Tłok należy zwolnić, a wtedy igła wycofa się automatycznie ze skóry do osłonki zabezpieczającej, gdzie pozostanie trwale unieruchomiona (rysunek F).



Rysunek F

Strzykawka z systemem ręcznym

9. Po wykonaniu wstrzyknięcia należy jedną ręką przytrzymać strzykawkę, chwytając ją za osłonkę zabezpieczającą, a drugą ręką należy chwycić uchwyt strzykawki i zdecydowanym ruchem pociągnąć go do tyłu, co spowoduje odblokowanie osłonki. Następnie należy przesunąć osłonkę do przodu do momentu, aż zakryje ona igłę i ponownie zablokuje się. Patrz Rysunek 3. na początku instrukcji.

Zużytej strzykawki nie należy wyrzucać do domowych pojemników na odpadki. Należy usunąć ją zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań sól sodowa fondaparynuksu

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym.
- Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Arixtra i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Arixtra
3. Jak stosować lek Arixtra
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Arixtra
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Arixtra i w jakim celu się go stosuje

Arixtra jest lekiem, który pomaga zapobiegać tworzeniu się zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych (lek przeciwzakrzepowy).

Arixtra zawiera syntetyczną substancję - sól sodową fondaparynuksu. Substancja ta hamuje działanie czynnika krzepnięcia Xa („dziesięć-A”) we krwi i w ten sposób zapobiega powstawaniu niepożądanych zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych.

Lek Arixtra stosuje się w celu:

- zapobiegania tworzeniu się zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych kończyn dolnych lub płuc po operacjach ortopedycznych (takich jak operacje stawu biodrowego i kolanowego) lub po operacjach w obrębie jamy brzusznej
- zapobiegania tworzeniu się zakrzepów krwi podczas i krótko po okresie ograniczonej ruchomości z powodu ostrej choroby
- leczenia niektórych rodzajów zawału serca i ciężkiej choroby wieńcowej (ból spowodowany zwężeniem tętnic w sercu).
- leczenia zakrzepicy w żyłach znajdujących się blisko powierzchni skóry nóg (*zakrzepica żył powierzchownych*).

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Arixtra

Kiedy nie stosować leku Arixtra:

- **jeśli pacjent ma uczulenie** na sól sodową fondaparynuksu lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- **jeśli u pacjenta występuje nadmierne krwawienie**
- **jeśli u pacjenta występuje bakteryjne zakażenie serca**
- **jeśli u pacjenta występuje bardzo ciężka choroba nerek.**

→ **Należy poinformować lekarza**, jeśli pacjent przypuszcza, że zaistniały u niego opisane powyżej okoliczności. W takim przypadku **nie** wolno stosować leku Arixtra.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Arixtra:

Przed rozpoczęciem stosowania leku Arixtra należy zwrócić się do lekarza:

- **jeśli u pacjenta występuje ryzyko niekontrolowanego krwawienia** (*krwotoku*), obejmujące:
 - wrzód żołądka
 - zaburzenia krwawienia
 - ostatnio przebyte **krwawienie w mózgu** (*krwawienie wewnątrzczaszkowe*)
 - **ostatnio przebyta operacja** mózgu, kręgosłupa lub oczu
- **jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba wątroby**
- **jeśli u pacjenta występuje choroba nerek**
- **jeśli pacjent ma 75 lat lub więcej**
- **jeśli pacjent waży mniej niż 50 kg.**

→ **Należy poinformować lekarza**, jeśli u pacjenta zaistniały opisane powyżej okoliczności.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania leku Arixtra u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 17 lat.

Inne leki i Arixtra

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to również leków zakupionych samodzielnie, które wydawane są bez recepty. Niektóre inne leki mogą wpływać na działanie leku Arixtra lub też lek Arixtra może wpływać na działanie innych leków.

Ciąża i karmienie piersią

Lek Arixtra nie powinien być przepisywany kobietom w ciąży, chyba, że jego zastosowanie jest niezbędne. Karmienie piersią podczas stosowania leku Arixtra nie jest zalecane. Jeśli pacjentka jest **w ciąży lub karmi piersią** albo podejrzewa, że jest w ciąży lub planuje ciążę, to:

→ **należy poradzić się lekarza lub farmaceuty** przed zastosowaniem tego leku.

Lek Arixtra zawiera sól.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 23 mg sodu na dawkę i jest uznawany za zasadniczo niezawierający sodu.

Strzykawka z lekiem Arixtra może zawierać lateks

Nasadka na igłę strzykawki zawiera lateks, który może powodować ciężkie reakcje alergiczne u osób wrażliwych na lateks.

→ Jeśli pacjent jest uczulony na lateks, powinien **powiedzieć o tym lekarzowi** przed rozpoczęciem leczenia lekiem Arixtra.

3. Jak stosować lek Arixtra

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka leku to 2,5 mg raz na dobę, wstrzykiwana mniej więcej w tym samym czasie każdego dnia.

Jeśli u pacjenta występuje choroba nerek, dawka może być zmniejszona do 1,5 mg raz na dobę.

Jak podawany jest lek Arixtra

- Lek Arixtra podaje się we wstrzyknięciu pod skórę (*podskórnie*) w fałd skóry dolnej części brzucha. Ampułko-strzykawki zawierają dokładnie wymaganą dawkę leku. Dostępne są różne strzykawki zawierające odpowiednio dawkę 2,5 mg lub 1,5 mg. **Dokładna instrukcja dotycząca stosowania znajduje się na odwrocie ulotki.** Podczas leczenia niektórych rodzajów

zawału serca, pracownik opieki medycznej może wstrzyknąć pierwszą dawkę leku do żyły (*dożylnie*).

- **Nie należy wstrzykiwać leku Arixtra w mięśnie.**

Jak długo należy stosować lek Arixtra

Lek Arixtra należy stosować tak długo, jak zaleca go lekarz. Arixtra zapobiega wystąpieniu ciężkiego stanu.

Wstrzyknięcie zbyt dużej dawki leku Arixtra

Z powodu wystąpienia zwiększonego ryzyka krwawienia, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą.

Pominięcie zastosowania leku Arixtra

- **Należy przyjąć dawkę leku niezwłocznie po przypomnieniu sobie o tym. Nie należy wstrzykiwać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.**
- **W przypadku wątpliwości należy zwrócić się do lekarza prowadzącego lub farmaceuty.**

Nie należy przerywać stosowania leku Arixtra bez zalecenia lekarza

Jeśli pacjent przerwie leczenie bez porozumienia z lekarzem prowadzącym, to występuje u niego ryzyko powstania zakrzepów krwi w żyłach kończyn dolnych lub płuc. **Zanim pacjent przerwie stosowanie leku powinien skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą.**

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Objawy, na które należy zwrócić uwagę

Ciężkie reakcje alergiczne (anafilaksja): mogą wystąpić bardzo rzadko (nie częściej niż u 1 na 10 000) u osób stosujących lek Arixtra. Objawy obejmują:

- obrzęk, czasem twarzy lub ust (obrzęk naczynioruchowy), powodujący trudności w przełykaniu lub oddychaniu
- zapaść

→ Jeśli pojawią się te objawy, **należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Należy przerwać przyjmowanie leku Arixtra.**

Częste działania niepożądane

Mogą wystąpić **częściej niż u 1 na 100** osób otrzymujących lek Arixtra.

- **krwawienia** (na przykład z miejsca zabiegu operacyjnego, z istniejącego wrzodu żołądka, z nosa, z dziąseł)
- **niedokrwistość** (zmniejszenie liczby krwinek czerwonych)

Niezbyt częste działania niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 100 osób** otrzymujących lek Arixtra.

- siniaki lub opuchlizna (*obrzęk*)
- mdłości (*nudności*) lub wymioty
- ból w klatce piersiowej
- duszność
- wysypka lub swędzenie skóry
- sączenie z rany pooperacyjnej
- gorączka

- zmniejszenie lub zwiększenie liczby płytek krwi (komórek krwi niezbędnych do krzepnięcia krwi)
- zwiększenie aktywności niektórych substancji (*enzymów*) wytwarzanych przez wątrobę.

Rzadkie działania niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 1000 osób** otrzymujących lek Arixtra.

- reakcja alergiczna (w tym świąd, obrzęk, wysypka)
- krwawienie wewnętrzne w mózgu lub w jamie brzusznej
- lęk lub dezorientacja
- ból głowy
- omdlenia lub zawroty głowy, obniżenie ciśnienia krwi
- senność lub zmęczenie
- zaczerwienienie skóry
- kaszel
- ból kończyn dolnych lub ból brzucha
- biegunka lub zaparcie
- niestrawność
- zakażenie rany
- zwiększenie stężenia bilirubiny (substancji wytwarzanej przez wątrobę) we krwi
- zmniejszenie stężenia potasu we krwi

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Arixtra

- Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci
- Przechowywać poniżej 25°C. Nie zamrażać
- Lek Arixtra nie wymaga przechowywania w lodówce.

Nie należy stosować tego leku:

- po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku
- w przypadku zauważenia strąceń w roztworze lub zmiany jego zabarwienia
- w przypadku zauważenia, że strzykawka jest uszkodzona
- w przypadku otwarcia strzykawki bez zamiaru bezpośredniego jej użycia.

Usuwanie strzykawk:

Leków i strzykawk nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Pomoże to chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Arixtra

- Substancją czynną jest 2,5 mg soli sodowej fondaparinyksu w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań.
- Pozostałe składniki to chlorek sodu, woda do wstrzykiwań oraz kwas solny i (lub) wodorotlenek sodu do uzyskania odpowiedniego pH (patrz punkt 2).

Lek Arixtra nie zawiera żadnych składników pochodzenia zwierzęcego.

Jak wygląda lek Arixtra i co zawiera opakowanie

Lek Arixtra jest klarownym i bezbarwnym roztworem do wstrzykiwań. Dostarczany jest w ampułko-strzykawce jednorazowego użytku, zaopatrzonej w system zabezpieczający przed zakłuciem igłą po podaniu leku. Lek Arixtra dostępny jest w opakowaniach po 2, 7, 10 i 20 ampułko-strzykawek (nie wszystkie rodzaje opakowań muszą się znajdować w obrocie).

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**Podmiot odpowiedzialny:**

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlandia

Wytwórca:

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Aspen Pharma Trading Limited
Tél/Tel: 080074944 /+44 (0)1423 852 898
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

България

Aspen Pharma Trading Limited
Тел.: 024917582/+44 (0)1748 828 391
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Česká republika

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 228880774/+44 (0)1423 852 991
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Danmark

Aspen Pharma Trading Limited
Tlf: 80250539/+44 (0)1423 852 992
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Deutschland

Aspen Pharma Trading Limited
Tel.: 0800 589 3218/+44 (0)1748 828 889
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Eesti

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 6682893/+44 (0) 1748 828 391
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Ελλάδα

Aspen Pharma Trading Limited.
Τηλ: 00800128244/+44 (0)1423 852 990
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

España

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 800098847/+44 (0)1423 852 849
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

France

Aspen Pharma Trading Limited
Tél.: + 33 (0)1 39177000
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Hrvatska

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 017776395/+44 (0) 1748 828 391
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Ireland

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 00800 004 04142 /+44 (0) 1748 828 391
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Luxembourg/Luxemburg

Aspen Pharma Trading Limited
Tél/Tel: 80027915/+44 (0)1423 852 898
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Magyarország

Aspen Pharma Trading Limited
Tel.: 0680020832/+44 (0)1423 852 994
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Malta

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: +44 (0)1748 828 391
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Nederland

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 08000224668/+44 (0)1423 533 573
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Norge

Aspen Pharma Trading Limited
Tlf: 80010093/+44 (0)1423 852 995
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Österreich

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 0800006584/+44 (0)1748 828 889
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Polska

Aspen Pharma Trading Limited
Tel.: 008001211566/+44 (0)1423 852 859
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Portugal

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 800855770/+44 (0)1423 852 850
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

România

Aspen Pharma Trading Limited.
Tel: 316300212/+44 (0)1423 852 876
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Slovenija

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 018888201/+44 (0) 1748 828 391
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Slovenská republika

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 0800001427/+44 (0)1423 852 899
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Ísland

Aspen Pharma Trading Limited.
Sími: +44 (0) 1748 828 391
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Italia

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 800098313/+44 (0)1423 533 687
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Κύπρος

Aspen Pharma Trading Limited
Τηλ: 80096374/+44 (0)1423 852 990
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Latvija

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 66163124/+44 (0) 1748 828 391
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Lietuva

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 052140291/+44 (0)1748 828 391
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Suomi/Finland

Aspen Pharma Trading Limited
Puh/Tel: 0800918141/+44 (0)1423 852 993
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Sverige

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 0200883595/+44 (0)1423 852 900
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

United Kingdom

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 0800 008 7392/+44 (0)1748 828 391
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Liechtenstein

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: +44 (0)1748 828 889
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

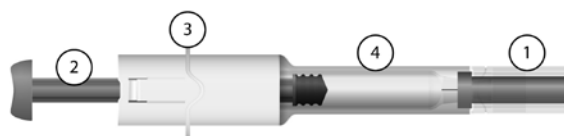
Rodzaje bezpiecznych strzykawk

Są dwa rodzaje bezpiecznych strzykawk zawierających lek Arixtra, zaprojektowanych w celu zabezpieczenia przed zakłuciem igłą po podaniu leku. Jeden rodzaj strzykawk wyposażony jest w **automatyczny** system zabezpieczający igłę, drugi rodzaj w **ręczny** system zabezpieczający igłę.

Części strzykawki:

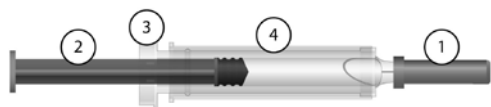
- ① Nasadka na igłę
- ② Tłok
- ③ Uchwyt
- ④ Osłonka zabezpieczająca igłę

Rysunek 1. Strzykawka z **automatycznym** systemem zabezpieczającym igłę

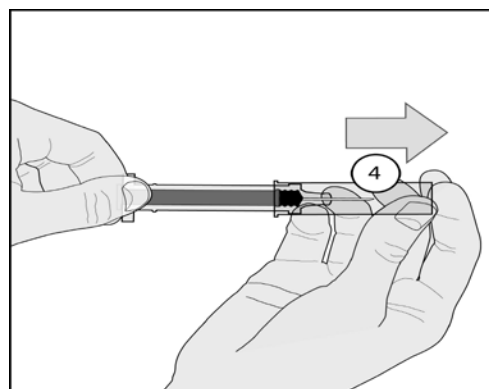


Strzykawka z **ręcznym** systemem zabezpieczającym igłę

Rysunek 2. Strzykawka z **ręcznym** systemem zabezpieczającym igłę



Rysunek 3. Strzykawka z **ręcznym** systemem zabezpieczającym igłę – pokazano sposób przesuwania osłonki zabezpieczającej igłę **PO UŻYCIU**



SZCZEGÓŁOWA INSTRUKCJA STOSOWANIA LEKU ARIXTRA

Instrukcja stosowania

Poniższa instrukcja dotyczy obydwu rodzajów strzykawk (z automatycznym i z ręcznym systemem zabezpieczającym igłę). W instrukcji wyraźnie zaznaczono różnice w postępowaniu w zależności od rodzaju strzykawki.

1. Należy dokładnie umyć ręce wodą z mydłem i wytrzeć do sucha ręcznikiem.

2. Należy wyjąć strzykawkę z opakowania i sprawdzić czy:

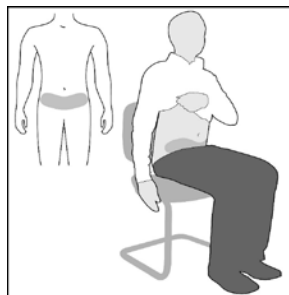
- nie upłynął termin ważności leku
- roztwór jest klarowny i bezbarwny oraz nie zawiera strąceń
- strzykawka nie została otwarta ani uszkodzona

3. Należy usiąść lub położyć się w wygodnej pozycji.

Wybrać miejsce w dolnej części brzucha, co najmniej 5 cm poniżej pępka (rysunek A).

Wstrzyknięcia należy wykonywać **na przemian raz po lewej a raz po prawej stronie** dolnej okolicy brzucha. Takie postępowanie pomoże zmniejszyć dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia.

Należy skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką, jeżeli wstrzyknięcie w dolną okolicę brzucha nie jest możliwe.



Rysunek A

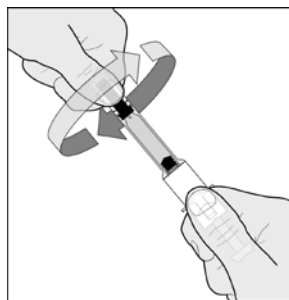
4. Miejsce wstrzyknięcia należy przemyć wacikiem nasączonym spirytusem.

5. **Nasadkę na igłę należy zdjąć**, najpierw przekręcając ją (rysunek B1), a potem pociągając w prostej linii w stosunku do trzonu strzykawki (rysunek B2).

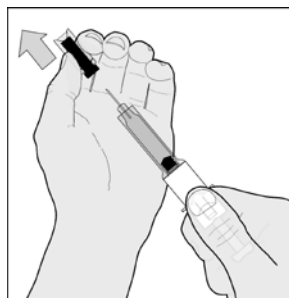
Nasadkę na igłę należy wyrzucić.

Ważne uwagi

- **Nie należy dotykać igły** oraz nie należy dopuścić do kontaktu igły z innymi powierzchniami przed wstrzyknięciem.
- Obecność małego pęcherzyka powietrza w strzykawce jest normalna. **Nie należy usuwać pęcherzyka powietrza przed wykonaniem wstrzyknięcia** – może to prowadzić do utraty części leku.

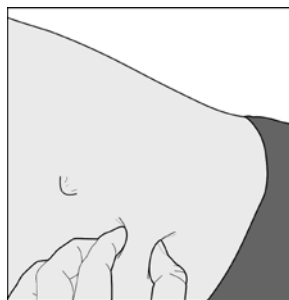


Rysunek B1



Rysunek B2

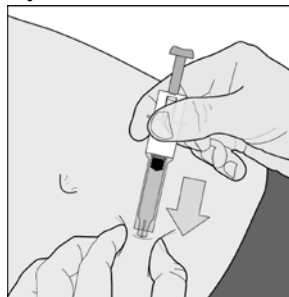
6. **Należy palcami delikatnie chwycić wcześniej oczyszczoną skórę, tworząc fałd skórny.** Fałd skórny należy trzymać między kciukiem i palcem wskazującym podczas całego okresu wykonywania wstrzyknięcia (rysunek C).



Rysunek C

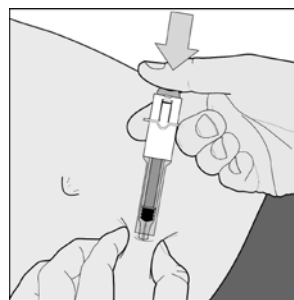
7. **Strzykawkę należy trzymać palcami za uchwyt w sposób pewny.**

Całą długość igły należy wprowadzić pod kątem prostym w fałd skórny (rysunek D).



Rysunek D

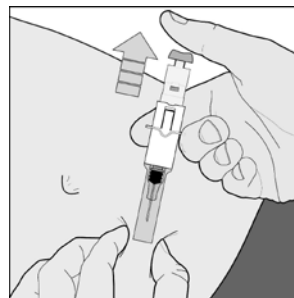
8. Należy wstrzyknąć CAŁĄ zawartość strzykawki naciskając tłok w dół, do czasu aż wystąpi opór (rysunek E).



Rysunek E

Strzykawka z systemem automatycznym

9. Tłok należy zwolnić, a wtedy igła wycofa się automatycznie ze skóry do osłonki zabezpieczającej, gdzie pozostanie trwale unieruchomiona (rysunek F).



Rysunek F

Strzykawka z systemem ręcznym

9. Po wykonaniu wstrzyknięcia należy jedną ręką przytrzymać strzykawkę, chwytając ją za osłonkę zabezpieczającą, a drugą ręką należy chwycić uchwyt strzykawki i zdecydowanym ruchem pociągnąć go do tyłu, co spowoduje odblokowanie osłonki. Następnie należy przesunąć osłonkę do przodu do momentu, aż zakryje ona igłę i ponownie zablokuje się. Patrz Rysunek 3. na początku instrukcji.

Zużytej strzykawki nie należy wyrzucać do domowych pojemników na odpadki. Należy usunąć ją zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Arixtra 5 mg/0,4 ml roztwór do wstrzykiwań
Arixtra 7,5 mg/0,6 ml roztwór do wstrzykiwań
Arixtra 10 mg/0,8 ml roztwór do wstrzykiwań
sól sodowa fondaparynuksu

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym.
- Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. **Co to jest lek Arixtra i w jakim celu się go stosuje**
2. **Informacje ważne przed zastosowaniem leku Arixtra**
3. **Jak stosować lek Arixtra**
4. **Możliwe działania niepożądane**
5. **Jak przechowywać lek Arixtra**
6. **Zawartość opakowania i inne informacje**

1. Co to jest lek Arixtra i w jakim celu się go stosuje

Arixtra jest lekiem, który stosowany jest w leczeniu lub pomaga zapobiegać tworzeniu się zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych (lek przeciwzakrzepowy).

Arixtra zawiera syntetyczną substancję - sól sodową fondaparynuksu. Substancja ta hamuje czynnik krzepnięcia Xa („dziesięć-A”) we krwi i w ten sposób zapobiega powstawaniu niepożądanych zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych.

Lek Arixtra stosuje się w leczeniu dorosłych, u których występują zakrzepy krwi w naczyniach krwionośnych kończyn dolnych (zakrzepica żył głębokich) i (lub) płuc (zator płucny).

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Arixtra

Kiedy nie stosować leku Arixtra:

- **jeśli u pacjenta występuje uczulenie** na sól sodową fondaparynuksu lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- **jeśli u pacjenta występuje nadmierne krwawienie**
- **jeśli u pacjenta występuje bakteryjne zakażenie serca**
- **jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba nerek.**

→ **Należy poinformować lekarza**, jeśli pacjent przypuszcza, że zaistniały u niego opisane powyżej okoliczności. W takim przypadku **nie** wolno stosować leku Arixtra.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Arixtra:

Przed rozpoczęciem stosowania leku Arixtra należy zwrócić się do lekarza:

- **jeśli u pacjenta występuje ryzyko niekontrolowanego krwawienia (krwotoku)**, obejmujące:
 - wrzód żołądka
 - zaburzenia krwawienia

- ostatnio przebyte **krwawienie w mózgu** (*krwawienie wewnątrzczaszkowe*)
 - **ostatnio przebyta operacja** mózgu, kręgosłupa lub oczu
 - **jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba wątroby**
 - **jeśli u pacjenta występuje choroba nerek**
 - **jeśli pacjent ma 75 lat lub więcej.**
- **Należy poinformować lekarza**, jeśli u pacjenta zaistniały opisane powyżej okoliczności.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania leku Arixtra u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 17 lat.

Inne leki i Arixtra

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to również leków zakupionych samodzielnie, które wydawane są bez recepty. Niektóre inne leki mogą wpływać na działanie leku Arixtra lub też lek Arixtra może wpływać na działanie innych leków.

Ciąża i karmienie piersią

Lek Arixtra nie powinien być przepisywany kobietom w ciąży chyba, że jego zastosowanie jest niezbędne. Karmienie piersią podczas stosowania leku Arixtra nie jest zalecane. Jeśli pacjentka jest **w ciąży lub karmi piersią** albo podejrzewa, że jest w ciąży lub planuje ciążę, to:

→ **należy poradzić się lekarza lub farmaceuty** przed zastosowaniem tego leku.

Lek Arixtra zawiera sól.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 23 mg sodu na dawkę i jest uznawany za zasadniczo niezawierający sodu.

Strzykawka z lekiem Arixtra zawiera lateks

Nasadka na igłę strzykawki zawiera lateks, który może powodować ciężkie reakcje alergiczne u osób wrażliwych na lateks.

→ Jeśli pacjent jest uczulony na lateks, powinien **powiedzieć o tym lekarzowi** przed rozpoczęciem leczenia lekiem Arixtra.

3. Jak stosować lek Arixtra

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

| Masa ciała pacjenta | Zazwyczaj stosowana dawka |
|---------------------|--|
| Poniżej 50 kg | 5 mg raz na dobę |
| Od 50 kg do 100 kg | 7,5 mg raz na dobę |
| Powyżej 100 kg | 10 mg raz na dobę. Dawka ta może być zmniejszona do 7,5 mg raz na dobę jeśli u pacjenta występuje umiarkowana choroba nerek. |

Lek należy wstrzykiwać mniej więcej w tym samym czasie każdego dnia.

Jak podawany jest lek Arixtra

- Lek Arixtra podaje się we wstrzyknięciu pod skórę (*podskórnie*) w fałd skóry dolnej części brzucha. Ampułko-strzykawki zawierają dokładnie wymaganą dawkę leku. Dostępne są różne strzykawki zawierające odpowiednio dawkę 5 mg, 7,5 mg i 10 mg. **Dokładna instrukcja dotycząca stosowania znajduje się na odwrocie ulotki.**
- **Nie należy wstrzykiwać leku Arixtra w mięśnie.**

Jak długo należy stosować lek Arixtra

Lek Arixtra należy stosować tak długo, jak zaleca go lekarz. Arixtra zapobiega wystąpieniu ciężkiego stanu.

Wstrzyknięcie zbyt dużej dawki leku Arixtra

Z powodu wystąpienia zwiększonego ryzyka krwawienia, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą.

Pominięcie zastosowania leku Arixtra

- **Należy przyjąć dawkę leku niezwłocznie po przypomnieniu sobie o tym. Nie należy wstrzykiwać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.**
- **W przypadku wątpliwości należy zwrócić się do lekarza prowadzącego lub farmaceuty.**

Nie należy przerywać stosowania leku Arixtra bez zalecenia lekarza

Jeśli pacjent przerwie leczenie bez porozumienia z lekarzem prowadzącym, to istniejące zakrzepy krwi mogą nie być właściwie leczone, a także występuje ryzyko powstania nowych zakrzepów krwi w żyłach kończyn dolnych lub płuc. **Zanim pacjent przerwie stosowanie leku powinien skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą.**

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Objawy, na które należy zwrócić uwagę

Ciężkie reakcje alergiczne (anafilaksja): mogą wystąpić bardzo rzadko (nie częściej niż u 1 na 10 000) u osób stosujących lek Arixtra. Objawy obejmują:

- obrzęk, czasem twarzy lub ust (obrzęk naczynioruchowy), powodujący trudności w przełykaniu lub oddychaniu
- zapaść

→ Jeśli pojawią się te objawy, **należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Należy przerwać przyjmowanie leku Arixtra.**

Częste działania niepożądane

Mogą wystąpić **częściej niż u 1 na 100** osób otrzymujących lek Arixtra.

- **krwawienia** (na przykład z miejsca zabiegu operacyjnego, z istniejącego wrzodu żołądka, z nosa, siniaki)

Niezbyt częste działania niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 100 osób** otrzymujących lek Arixtra.

- opuchlizna (*obrzęk*)
- ból głowy
- ból
- mdłości (*nudności*) lub wymioty
- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (*niedokrwistość*)
- zmniejszenie liczby płytek krwi (komórek krwi niezbędnych do krzepnięcia krwi)
- zwiększenie aktywności niektórych substancji (*enzymów*) wytwarzanych przez wątrobę

Rzadkie działania niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 1000 osób** otrzymujących lek Arixtra.

- reakcja alergiczna (w tym świąd, obrzęk, wysypka)
- krwawienie wewnętrzne w mózgu lub w jamie brzusznej
- wysypka

- zawroty głowy
- ból i opuchlizna w miejscu wstrzyknięcia
- zwiększenie liczby płytek krwi (komórek krwi niezbędnych do krzepnięcia krwi)
- zwiększenie ilości azotu pozabiałkowego we krwi
- ból brzucha
- świąd
- niestrawność
- biegunka lub zaparcie
- zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (substancji wytwarzanej przez wątrobę)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Arixtra

- Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci
- Przechowywać poniżej 25°C. Nie zamrażać
- Lek Arixtra nie wymaga przechowywania w lodówce.

Nie należy stosować tego leku:

- po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku
- w przypadku zauważenia strąceń w roztworze i zmiany jego zabarwienia;
- w przypadku zauważenia, że strzykawka jest uszkodzona;
- w przypadku otwarcia strzykawki bez zamiaru bezpośredniego jej użycia.

Usuwanie strzykawk:

Leków i strzykawk nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Pomoże to chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Arixtra

Substancją czynną jest:

- 5 mg soli sodowej fondaparynuksu w 0,4 ml roztworu do wstrzykiwań.
- 7,5 mg soli sodowej fondaparynuksu w 0,6 ml roztworu do wstrzykiwań.
- 10 mg soli sodowej fondaparynuksu w 0,8 ml roztworu do wstrzykiwań.

Pozostałe składniki to chlorek sodu, woda do wstrzykiwań oraz kwas solny i (lub) wodorotlenek sodu do uzyskania odpowiedniego pH (patrz punkt 2).

Lek Arixtra nie zawiera żadnych składników pochodzenia zwierzęcego.

Jak wygląda lek Arixtra i co zawiera opakowanie

Lek Arixtra jest klarownym i bezbarwnym do żółtawego roztworem do wstrzykiwań. Dostarczany jest w ampułko-strzykawce, zaopatrzonej w system zabezpieczający przed zakłuciem igłą po podaniu leku. Lek dostępny jest w opakowaniach po 2, 7, 10 i 20 ampułko-strzykawk (nie wszystkie rodzaje opakowań muszą się znajdować w obrocie).

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlandia

Wytwórca:

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki

Inne źródła informacji

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Aspen Pharma Trading Limited
Tél/Tel: 080074944 /+44 (0)1423 852 898
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

България

Aspen Pharma Trading Limited
Тел.: 024917582/+44 (0)1748 828 391
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Česká republika

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 228880774/+44 (0)1423 852 991
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Danmark

Aspen Pharma Trading Limited
Tlf: 80250539/+44 (0)1423 852 992
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Deutschland

Aspen Pharma Trading Limited
Tel.: 0800 589 3218/+44 (0)1748 828 889
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Eesti

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 6682893/+44 (0) 1748 828 391
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Ελλάδα

Aspen Pharma Trading Limited.
Τηλ: 00800128244/+44 (0)1423 852 990
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

España

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 800098847/+44 (0)1423 852 849
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

France

Aspen Pharma Trading Limited
Tél.: + 33 (0)1 39177000
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Hrvatska

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 017776395/+44 (0) 1748 828 391
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Ireland

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 00800 004 04142 /+44 (0) 1748 828 391
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Luxembourg/Luxemburg

Aspen Pharma Trading Limited
Tél/Tel: 80027915/+44 (0)1423 852 898
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Magyarország

Aspen Pharma Trading Limited
Tel.: 0680020832/+44 (0)1423 852 994
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Malta

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: +44 (0)1748 828 391
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Nederland

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 08000224668/+44 (0)1423 533 573
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Norge

Aspen Pharma Trading Limited
Tlf: 80010093/+44 (0)1423 852 995
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Österreich

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 0800006584/+44 (0)1748 828 889
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Polska

Aspen Pharma Trading Limited
Tel.: 008001211566/+44 (0)1423 852 859
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Portugal

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 800855770/+44 (0)1423 852 850
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

România

Aspen Pharma Trading Limited.
Tel: 316300212/+44 (0)1423 852 876
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Slovenija

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 018888201/+44 (0) 1748 828 391
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Slovenská republika

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 0800001427/+44 (0)1423 852 899
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Ísland

Aspen Pharma Trading Limited.
Sími: +44 (0) 1748 828 391
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Italia

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 800098313/+44 (0)1423 533 687
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Κύπρος

Aspen Pharma Trading Limited
Τηλ: 80096374/+44 (0)1423 852 990
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Latvija

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 66163124/+44 (0) 1748 828 391
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Lietuva

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 052140291/+44 (0)1748 828 391
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Suomi/Finland

Aspen Pharma Trading Limited
Puh/Tel: 0800918141/+44 (0)1423 852 993
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Sverige

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 0200883595/+44 (0)1423 852 900
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

United Kingdom

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: 0800 008 7392/+44 (0)1748 828 391
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Liechtenstein

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: +44 (0)1748 828 889
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

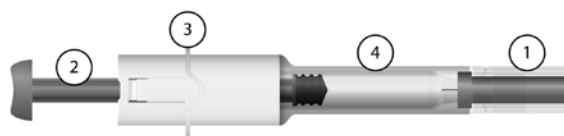
Rodzaje bezpiecznych strzykawek

Są dwa rodzaje bezpiecznych strzykawek zawierających lek Arixtra, zaprojektowanych w celu zabezpieczenia przed zakłuciem igłą po podaniu leku. Jeden rodzaj strzykawek wyposażony jest w **automatyczny** system zabezpieczający igłę, drugi rodzaj w **ręczny** system zabezpieczający igłę.

Części strzykawki:

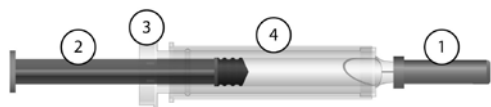
- ① Nasadka na igłę
- ② Tłok
- ③ Uchwyt
- ④ Osłonka zabezpieczająca igłę

Rysunek 1. Strzykawka z **automatycznym** systemem zabezpieczającym igłę

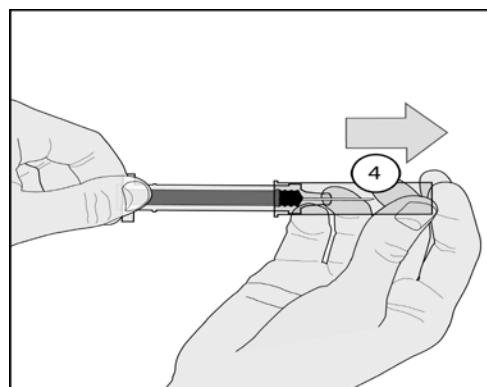


Strzykawka z **ręcznym** systemem zabezpieczającym igłę

Rysunek 2. Strzykawka z **ręcznym** systemem zabezpieczającym igłę



Rysunek 3. Strzykawka z **ręcznym** systemem zabezpieczającym igłę – pokazano sposób przesuwania osłonki zabezpieczającej igłę **PO UŻYCIU**



SZCZEGÓŁOWA INSTRUKCJA STOSOWANIA LEKU ARIXTRA

Instrukcja stosowania

Poniższa instrukcja dotyczy obydwu rodzajów strzykawek (z automatycznym i z ręcznym systemem zabezpieczającym igłę). W instrukcji wyraźnie zaznaczono różnice w postępowaniu w zależności od rodzaju strzykawki.

1. Należy dokładnie umyć ręce wodą z mydłem i wytrzeć do sucha ręcznikiem.

2. Należy wyjąć strzykawkę z opakowania i sprawdzić czy:

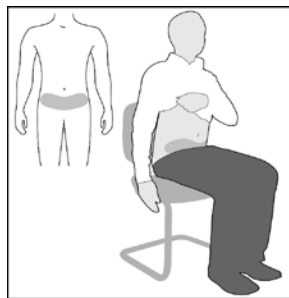
- nie upłynął termin ważności leku
- roztwór jest klarowny i bezbarwny oraz nie zawiera strąceń
- strzykawka nie została otwarta ani uszkodzona

3. Należy usiąść lub położyć się w wygodnej pozycji.

Wybrać miejsce w dolnej części brzucha, co najmniej 5 cm poniżej pępka (rysunek A).

Wstrzyknięcia należy wykonywać **na przemian raz po lewej a raz po prawej stronie** dolnej okolicy brzucha. Takie postępowanie pomoże zmniejszyć dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia.

Należy skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką, jeżeli wstrzyknięcie w dolną okolicę brzucha nie jest możliwe.



Rysunek A

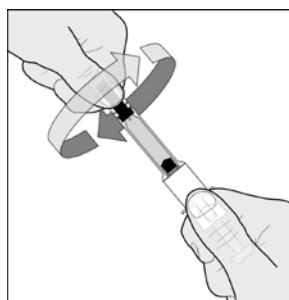
4. Miejsce wstrzyknięcia należy przemyć wacikiem nasączonym spirytusem.

5. Nasadkę na igłę należy zdjąć, najpierw przekręcając ją (rysunek B1), a potem pociągając w prostej linii w stosunku do trzonu strzykawki (rysunek B2).

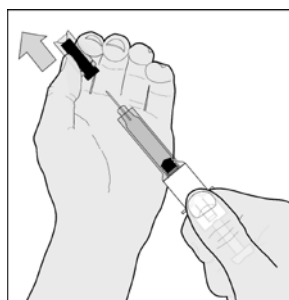
Nasadkę na igłę należy wyrzucić.

Ważne uwagi

- **Nie należy dotykać igły** oraz nie należy dopuścić do kontaktu igły z innymi powierzchniami przed wstrzyknięciem.
- Obecność małego pęcherzyka powietrza w strzykawce jest normalna. **Nie należy usuwać pęcherzyka powietrza przed wykonaniem wstrzyknięcia** – może to prowadzić do utraty części leku.

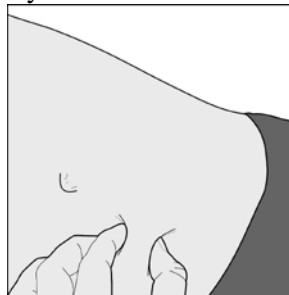


Rysunek B1



Rysunek B2

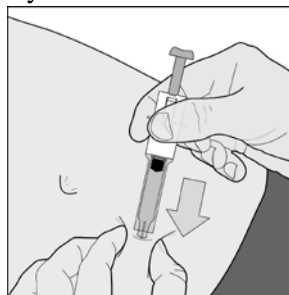
6. Należy palcami delikatnie chwycić wcześniej oczyszczoną skórę, tworząc fałd skórny. Fałd skórny należy trzymać między kciukiem i palcem wskazującym podczas całego okresu wykonywania wstrzyknięcia (rysunek C).



Rysunek C

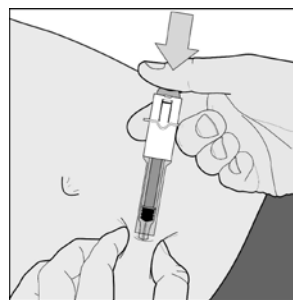
7. Strzykawkę należy trzymać palcami za uchwyt w sposób pewny.

Całą długość igły należy wprowadzić pod kątem prostym w fałd skórny (rysunek D).



Rysunek D

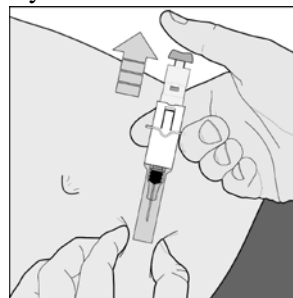
8. Należy wstrzyknąć CAŁĄ zawartość strzykawki naciskając tłok w dół, do czasu aż wystąpi opór (rysunek E).



Rysunek E

Strzykawka z systemem automatycznym

9. Tłok należy zwolnić, a wtedy igła wycofa się automatycznie ze skóry do osłonki zabezpieczającej, gdzie pozostanie trwale unieruchomiona (rysunek F).



Rysunek F

Strzykawka z systemem ręcznym

9. Po wykonaniu wstrzyknięcia należy jedną ręką przytrzymać strzykawkę, chwytając ją za osłonkę zabezpieczającą, a drugą ręką należy chwycić uchwyt strzykawki i zdecydowanym ruchem pociągnąć go do tyłu, co spowoduje odblokowanie osłonki. Następnie należy przesunąć osłonkę do przodu do momentu, aż zakryje ona igłę i ponownie zablokuje się. Patrz Rysunek 3. na początku instrukcji.

Zużytej strzykawki nie należy wyrzucać do domowych pojemników na odpadki. Należy usunąć ją zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty.

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji fondaparynuksu, wnioski naukowe przyjęte przez komitet CHMP są następujące:

Reakcje alergiczne (w tym bardzo rzadkie przypadki obrzęku naczynioruchowego i reakcji anafilaktoidalnej/anafilaktycznej) wymienia się dla dwóch wskazań (w przypadku dużego ortopedycznego zabiegu chirurgicznego kończyn dolnych i (lub) zabiegu chirurgicznego w obrębie jamy brzusznej oraz leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej) w informacji o produkcie, aczkolwiek nie w przypadku chorych pacjentów. W wyniku łącznego przeglądu danych immunologicznych i danych dotyczących reakcji alergicznych (przeprowadzonego w 2012 r.), CCDS (ang. Company Core Data Sheet) został zaktualizowany w celu uwzględnienia przypadków obrzęku naczynioruchowego, reakcji anafilaktoidalnej oraz anafilaktycznej. Ponieważ w wyniku przeglądu wszystkich raportów działania te zostały dodane do CCDS po wprowadzeniu leku do obrotu, dotyczą one stosowania produktu we wszystkich wskazaniach, w tym u pacjentów chorych.

W związku z powyższym, w świetle dostępnych danych dotyczących reakcji alergicznej po zastosowaniu fondaparynuksu, Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (ang. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) uznał, że zmiany w informacji o produkcie leczniczym zawierającym fondaparynuks były uzasadnione.

Komitet CHMP zgadza się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących substancji fondaparynuksu komitet CHMP uznał, że bilans korzyści i ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną fondaparynuksu pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.