

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampulko-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 incydentom zakrzepowo-zatorowym (ang. VTE) u osób dorosłych poddawanych dużym ortopedycznym zabiegom chirurgicznym kończyn dolnych, takim jak operacja złamania szyjki 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 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 można 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 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 z klirens 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 $<50\ 000/\text{mm}^3$), 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.

- *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, sulfpirazon, tyklopidyna lub kłopidogrel) 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).

Mala 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. i zazwyczaj nie reaguje krzyżowo z surowicami pacjentów z HIT typu II. Tym niemniej rzadko otrzymywano spontaniczne zgłoszenia HIT u pacjentów leczonych fondaparynuksiem.

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).

Doustne leki przeciwzakrzepowe (warfaryna), inhibitory płytek (kwas acetylosalicylowy), NLPZ (piroksykam) 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 piroksykamem, 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 szczurów, ale nie wiadomo, czy fondaparynuks jest wydzielany do mleka ludzkiego. Nie zaleca się karmić piersią podczas leczenia fondaparynukssem. 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 fondaparynukssem 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 fondaparynukssem 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:</i> zakażenie rany pooperacyjnej	
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	<i>Często:</i> krwotok pooperacyjny, niedokrwistość <i>Niezbyt często:</i> krwawienie (krwawienie z nosa, krwawienie żołądkowo-jelitowe, krwiopłucie, krwiomocz, krwiak), trombocytopenia, plamica, nadpłytkowość, nieprawidłowości płytek krwi, zaburzenia krzepnięcia	<i>Często:</i> krwawienie (krwiak, krwiomocz, krwiopłucie, krwawienie z dziąseł) <i>Niezbyt często:</i> niedokrwistość
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	<i>Rzadko:</i> reakcja alergiczna (w tym bardzo rzadkie zgłoszenia dotyczące obrzęku naczynioruchowego, reakcji anafilaktoidalnych /anafilaktycznych)	<i>Rzadko:</i> reakcja alergiczna (w tym bardzo rzadkie zgłoszenia dotyczące obrzęku naczynioruchowego, 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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: 22 49 21 301, faks: 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

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 zazwyczaj nie reaguje krzyżowo z surowicami pacjentów z trombocytopenią indukowaną przez heparynę (ang. heparin induced thrombocytopenia - HIT). Jednak rzadko otrzymywano spontaniczne zgłoszenia HIT u pacjentów leczonych fondaparynuksiem.

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 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 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 incydom 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 fondaparynuksiem 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 rozpoznawanymi 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 fondaparynuksiem w dawce 2,5 mg w porównaniu do 2 pacjentów (0,6%) otrzymujących placebo.

Zapobieganie żylnym incydom 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 wynosiła: 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-odpyszczelowego. 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, 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 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.

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 poddanych 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 ampulko-strzykawek. Są dwa rodzaje strzykawek:

- 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 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.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13,
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

17 marca 2021

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