

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

### **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 fondaparinyksu.

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,  $\geq 75$  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

niewydolności 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. 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.
- *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 klirensiem 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/mm<sup>3</sup>), 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 fondaparynuksiem 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* fondaparynuks 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 fondaparynuks 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 fondaparynuksu 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 fondaparynuksu 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, zagrażającymi życiu zaburzeniami rytmu serca lub niestabilnością hemodynamiczną.

U pacjentów z UA/NSTEMI oraz STEMI, poddawanych nie-pierwotnej PCI, nie zaleca się stosowania fondaparynuksu 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 fondaparynuksiem 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 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 przy współistniejącej zakrzepicy żył głębokich (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Bezpieczeństwo i skuteczność fondaparynuksu 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 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*

- *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. 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 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 (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 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) 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.

<b>Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA</b>	<b>Działania niepożądane u pacjentów poddawanych dużym ortopedycznym zabiegom chirurgicznym kończyn dolnych i (lub) zabiegom chirurgicznym w obrębie jamy brzusznej</b>	<b>Działania niepożądane u pacjentów internistycznych</b>
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	<i>Rzadko: zakażenie rany pooperacyjnej</i>	



<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 anafilaktycznych /anafilaktycznych)	<i>Rzadko:</i> reakcja alergiczna (w tym bardzo rzadkie zgłoszenia dotyczące obrzęku naczynioruchowego, reakcji anafilaktycznych /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.

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 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 otrzymano 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 otrzymano 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 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 incydom 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 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 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 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 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 podskórnym w dawce 2,5 mg raz na dobę, w porównaniu z enoksaparyną, podawaną podskórnym 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  $\geq 50$  do  $< 80$  ml/min), zaś około 17% pacjentów miało umiarkowane zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny  $\geq 30$  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 fondaparynuks 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 fondaparynuks 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 fondaparynuks 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 <sup>1</sup> (95% CI)	Wartość p
	Mała dawka HNF N = 1024	Standardowa dawka HNF N = 1002		
Pierwszorządowe 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  $\geq 50$  do  $< 80$  ml/min) lub umiarkowane (klirens kreatyniny  $\geq 30$  do  $< 50$  ml/min) zaburzenia czynności nerek.

Pierwszorządowy 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 fondaparynuksu istotnie zmniejszyła 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 fondaparynuksu 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-odpisszczelowego. 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 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 fondaparynuksu (0,3%) oraz u 8 pacjentów w grupie placebo (0,5%).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### *Wchłanianie*

Po podaniu podskórnym fondaparynuksu jest całkowicie i szybko wchłaniany (całkowita biodostępność 100 %). Po pojedynczym podskórnym wstrzyknięciu młodym, 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 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 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.

### *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 niezmienione 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-strzykawkę. Są dwa rodzaje strzykawkę:

- 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**

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

## **8 NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/02/206/001-004  
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**

17 marca 2021

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