

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Roztwór jest klarownym i bezbarwnym do jasnożółtego płynem.

4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

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

Szczególne populacje

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

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

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

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

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

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

Sposób podawania

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

Krwotok

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

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

Środków, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku, nie należy podawać jednocześnie z fondaparynuksiem. Do tych środków zalicza się takie jak: dezyrudin, środki fibrynolityczne, antagoniści receptora GP IIb/IIIa, heparyna, heparynoidy oraz heparyna drobnocząsteczkowa (ang. Low Molecular Weight Heparin - LMWH). Podczas leczenia żylnych incydentów zakrzepowozatorowych (ang. Venous Thromboembolic Events - VTE) jednoczesne leczenie antagonistą witaminy K należy prowadzić zgodnie z informacją zawartą w punkcie 4.5. Inne przeciwplatekcyjne produkty lecznicze (kwas acetylosalicylowy, dipirydamol, sulfipirazon, tyklopidyna lub kłopidogrel) i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) należy stosować z ostrożnością. Jeżeli jednoczesne stosowanie jest niezbędne, to konieczne jest dokładne monitorowanie pacjenta.

Znieczulenie rdzeniowe / zewnątrzoponowe

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Mała masa ciała

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

Zaburzenie czynności nerek

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

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

Nie ma doświadczeń w podgrupie pacjentów zarówno z dużą masą ciała (>100 kg), jak i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min). Należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu u tych pacjentów. Po początkowej dawce

dobowej 10 mg, można rozważyć zmniejszenie dawki dobowej do 7,5 mg, opierając się na modelu farmakokinetycznym leku (patrz punkt 4.2).

Ciężkie zaburzenie czynności wątroby

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

Pacjenci z trombocytopenią indukowaną przez heparynę

Należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła trombocytopenia indukowana przez heparynę (ang. Heparin Induced Thrombocytopenia - HIT). Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania fondaparynuksu u pacjentów z HIT typu II nie zostały zbadane. Fondaparynuks nie wiąże się z czynnikiem płytkowym 4. i zazwyczaj nie reaguje krzyżowo z surowicami pacjentów z HIT typu II. Tym niemniej rzadko otrzymano 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).

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

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

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

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

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Działania niepożądane u pacjentów leczonych z powodu żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych¹
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	<i>Często:</i> krwawienie (żołądkowo-jelitowe, krwiomocz, krwiak, krwawienie z nosa, krwioplucie, krwotok maciczo-pochwowy, wylew krwi do stawu, do gałki ocznej, plamica, siniak) <i>Niezbyt często:</i> niedokrwistość, małopłytkowość <i>Rzadko:</i> inne krwawienia (wątrobowe, pozaotrzewnowe, wewnątrzczaszkowe lub wewnątrzmozgowe), trombocytoza
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	<i>Rzadko:</i> reakcje alergiczne (w tym bardzo rzadkie zgłoszenia dotyczące obrzęku naczynioruchowego, reakcji anafilaktoidalnych /anafilaktycznych)
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	<i>Rzadko:</i> zwiększenie stężenia azotu pozabiałkowego (ang. non-protein-nitrogen – Npn) (2)
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	<i>Niezbyt często:</i> ból głowy <i>Rzadko:</i> zawroty głowy
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	<i>Niezbyt często:</i> nudności, wymioty <i>Rzadko:</i> ból brzucha
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	<i>Niezbyt często:</i> zaburzenie czynności wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	<i>Rzadko:</i> wysypka rumieniowata, świąd

<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	<i>Niezbyt często: ból, obrzęk Rzadko: reakcja w miejscu wstrzyknięcia</i>
----------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------

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

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

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu odnotowano rzadkie przypadki zapalenia żołądka, zaparcie, biegunek i bilirubinemii.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem 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 (antytrombiny). Poprzez selektywne wiązanie antytrombiny fondaparynuks nasila (około 300 razy) naturalną neutralizację czynnika Xa przez antytrombinę. Neutralizacja czynnika Xa przerywa kaskadę krzepnięcia krwi i hamuje zarówno powstawanie trombiny, jak i tworzenie się zakrzepu. Fondaparynuks nie inaktywuje trombiny (aktywnego czynnika II) i nie ma wpływu na czynność płytek.

W dawkach stosowanych w leczeniu, fondaparynuks nie wpływa, w klinicznie znaczącym stopniu, na rutynowe testy krzepnięcia, takie jak czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. activated Partial Thromboplastin Time - aPTT), czas krzepnięcia po aktywacji (ang. Activated Clotting Time - ACT) lub czas protrombinowy (ang. prothrombin time - PT)/międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. International Normalised Ratio - INR) w osoczu, ani na czas krwawienia

lub aktywność fibrynolityczną osocza. Tym niemniej rzadko otrzymywano spontaniczne zgłoszenia wydłużenia czasu aPTT. W wyższych dawkach mogą wystąpić umiarkowane zmiany aPTT. Fondaparynuks w dawce 10 mg, stosowanej w badaniach nad interakcjami, nie wpływał znacząco na aktywność przeciwzakrzepową (INR) warfaryny.

Fondaparynuks 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

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

Leczenie zakrzepicy żył głębokich

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

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

Leczenie zatoru płucnego

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

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

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

W badaniu prowadzonym na zasadzie próby otwartej uczestniczyło 24 dzieci i młodzieży (n=10, w wieku od 1 do ≤ 5 lat i masie ciała 8-20 kg; n=7 w wieku od 6 do ≤ 12 lat i masie ciała 17-47 kg; n=7 w wieku od 13 do ≤ 18 lat i masie ciała 47-130 kg), u których w chwili rozpoczęcia badania podano fondaparynuks z powodu zakrzepicy żylniej. Większość pacjentów stanowili Hiszpanie (67%); 58% w badanej grupie stanowiły osoby płci męskiej. Fondaparynuks podawano w początkowej dawce 0,1 mg/kg masy ciała, podskórnie, raz na dobę i dawkę ustalano, aby uzyskać maksymalne stężenie soli sodowej fondaparynuksu w zakresie od 0,5 do 1 mg/l po 4 godzinach. Mediana czasu trwania leczenia w tym badaniu wynosiła 3,5 dnia. U większości pacjentów (88%) uzyskano docelowe stężenie fondaparynuksu po 4 godzinach od podania pierwszej dawki. W przypadku dwóch pacjentów podczas badania doszło do wystąpienia krwawienia. U jednego z nich w 5. dniu leczenia doszło do encefalopatii nadciśnieniowej, której towarzyszyło krwawienie śródczaszkowe, z powodu którego przerwano podawanie fondaparynuksu. U drugiego pacjenta zgłoszono wystąpienie krwawienia żołądkowo-jelitowego o niewielkim nasileniu w 5. dniu leczenia, co było powodem czasowego przerwania podawania fondaparynuksu. Omawiane badanie, w którym nie było grupy kontrolnej, nie może być podstawą dla żadnych wniosków, dotyczących skuteczności klinicznej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym fondaparynuksu jest całkowicie i szybko wchłaniany (całkowita biodostępność 100 %). Po pojedynczym podskórnym wstrzyknięciu 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 osób w podeszłym wieku farmakokinetyka fondaparynuksu jest liniowa dla dawek od 2 do 8 mg podawanych drogą podskórną. Po podawaniu jednej dawki na dobę, stan równowagi stężeń leku w osoczu krwi jest osiągnięty po 3 do 4 dni z 1,3-krotnym zwiększeniem C_{max} i AUC.

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

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

Skojarzone 5. i 95. percentyle wynoszą odpowiednio 0,97 i 1,92 dla C_{max} (mg/l) i 0,24 oraz 0,95 dla C_{min} (mg/l).

Dystrybucja

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

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

Biotransformacja

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

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

Eliminacja

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

Szczególne populacje

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

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

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

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

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

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

Zaburzenie czynności wątroby - Po podaniu podskórnym pojedynczej dawki fondaparynuksu u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (kategoria B wg klasyfikacji Child-Pugh) wartości całkowitego (dla postaci związanej i niezwiązanej) C_{max} i AUC były zmniejszone odpowiednio o 22% i o 39% w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby. Mniejsze stężenie fondaparynuksu w osoczu wynika ze zmniejszenia wiązania z ATIII, której stężenie w osoczu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby jest zmniejszone, co powoduje zwiększenie klirensu nerkowego fondaparynuksu. Tym samym można oczekiwać, że stężenie niezwiązanego fondaparynuksu u pacjentów z lekkim i umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby pozostanie 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 i genotoksyczności nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym i badania odnośnie toksycznego wpływu na rozmnażanie nie ujawniły szczególnego ryzyka, ale nie dostarczyły odpowiedniej dokumentacji odnośnie marginesów bezpieczeństwa z powodu ograniczonej ekspozycji u gatunków zwierząt.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Chlorek sodu
Woda do wstrzykiwań
Kwas solny
Wodorotlenek sodu

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać poniżej 25°C. Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

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

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

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

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony tylko do jednorazowego użytku.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

EU/1/02/206/027

EU/1/02/206/028

EU/1/02/206/033

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

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

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 marca 2007

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

17 marca 2021

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