

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml ενέσιμο διάλυμα, προγεμισμένη σύριγγα.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα (0,3 ml) περιέχει 1,5 mg fondaparinux sodium.

Έκδοχα με γνωστές δράσεις: Περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση και επομένως είναι ουσιαστικά ελεύθερο νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.

Το διάλυμα είναι ένα διαυγές και άχρωμο υγρό.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Πρόληψη Φλεβικών Θρομβοεμβολικών Επεισοδίων (ΦΘΕ) σε ενήλικες που υποβλήθηκαν σε μείζονα ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση των κάτω άκρων όπως κάταγμα ισχίου, ολική αρθροπλαστική ισχίου ή γόνατος.

Πρόληψη Φλεβικών Θρομβοεμβολικών Επεισοδίων (ΦΘΕ) σε ενήλικες που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση κοιλίας και οι οποίοι κρίνονται υψηλού κινδύνου για θρομβοεμβολικές επιπλοκές, όπως οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση καρκίνου κοιλίας (βλέπε παράγραφο 5.1).

Πρόληψη Φλεβικών Θρομβοεμβολικών Επεισοδίων (ΦΘΕ) σε ενήλικες παθολογικούς (μη χειρουργικούς) ασθενείς που κρίνεται ότι βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο ΦΘΕ και που είναι κατακεκλιμένοι λόγω οξείας νόσου όπως καρδιακή ανεπάρκεια και/ή οξεία αναπνευστική διαταραχή και/ή οξεία λοιμώδη ή φλεγμονώδη ασθένεια.

Αντιμετώπιση ενηλίκων με οξεία συμπτωματική αυτόματη επιπολής φλεβική θρόμβωση των κάτω άκρων, χωρίς συνύπαρξη εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μείζονα ορθοπεδική επέμβαση ή χειρουργική επέμβαση κοιλίας

Η συνιστώμενη δόση του fondaparinux είναι 2,5 mg μία φορά την ημέρα, χορηγούμενη μετεγχειρητικά με υποδόρια ένεση.

Η αρχική δόση θα πρέπει να δίνεται 6 ώρες μετά το τέλος της επέμβασης, υπό την προϋπόθεση ότι έχει ολοκληρωθεί η αιμόσταση.

Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί μέχρι να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος φλεβικού θρομβοεμβολικού επεισοδίου, συνήθως μέχρι την κινητοποίηση του ασθενούς και τουλάχιστον 5 έως 9 ημέρες μετά την επέμβαση. Η εμπειρία έδειξε ότι σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε επέμβαση κατάγματος ισχίου, ο κίνδυνος ΦΘΕ παραμένει και μετά τις 9 ημέρες από την επέμβαση. Σε αυτούς τους ασθενείς η

παρατεταμένη προφυλακτική χρήση fondaparinux θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για ένα επιπλέον διάστημα μέχρι 24 ημέρες (βλέπε παράγραφο 5.1).

Παθολογικοί (μη χειρουργικοί) ασθενείς που παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολικών επιπλοκών με βάση την αξιολόγηση ατομικού κινδύνου

Η συνιστώμενη δόση του fondaparinux είναι 2,5 mg μία φορά την ημέρα, χορηγούμενη με υποδόρια ένεση. Διάρκεια της αγωγής από 6 έως 14 ημέρες έχει μελετηθεί κλινικά σε παθολογικούς (μη χειρουργικούς) ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.1).

Θεραπεία επιπολής φλεβικής θρόμβωσης

Η συνιστώμενη δόση του fondaparinux είναι 2,5 mg μία φορά ημερησίως, χορηγούμενη με υποδόρια ένεση. Ασθενείς υποψήφιοι για να λάβουν θεραπεία με fondaparinux 2,5 mg, είναι οι ασθενείς που πάσχουν από οξεία, συμπτωματική, μεμονωμένη, αυτόματη επιπολής φλεβική θρόμβωση των κάτω άκρων, μήκους τουλάχιστον 5 cm, η οποία είναι διαγνωσμένη με υπερηχογραφικό έλεγχο ή άλλες αντικειμενικές μεθόδους. Η έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται το συντομότερο δυνατόν μετά τη διάγνωση και μετά τον αποκλεισμό συνύπαρξης εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης ή επιπολής φλεβικής θρόμβωσης εντός 3 cm από τη σαφηνομηριαία συμβολή. Η αγωγή πρέπει να συνεχίζεται για τουλάχιστον 30 ημέρες και για ένα μέγιστο έως και 45 ημερών σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για θρομβοεμβολικές επιπλοκές (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1). Στους ασθενείς μπορεί να συστήνεται να κάνουν μόνοι τους την ένεση του φαρμάκου, εάν κρίνεται ότι έχουν τη διάθεση και τη δυνατότητα να το κάνουν. Οι γιατροί θα πρέπει να παρέχουν σαφείς οδηγίες για τον τρόπο με τον οποίο ο ασθενής θα πρέπει να κάνει την ένεση.

- *Ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση ή άλλες επεμβατικές διαδικασίες*

Σε ασθενείς με επιπολής φλεβική θρόμβωση που πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση ή άλλες επεμβατικές διαδικασίες, το fondaparinux, όπου αυτό είναι δυνατόν, δεν θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια των 24 ωρών πριν την επέμβαση. Το fondaparinux μπορεί να επαναχορηγηθεί τουλάχιστον 6 ώρες μετά την χειρουργική επέμβαση, υπό την προϋπόθεση ότι έχει επιτευχθεί αιμόσταση.

Ειδικές κατηγορίες ασθενών

Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση η χορήγηση της πρώτης δόσης του fondaparinux σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών και/ή βάρους σώματος < 50 kg και/ή με νεφρική ανεπάρκεια με κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 20 και 50 ml/min θα πρέπει να γίνεται με αυστηρή τήρηση του καθορισμένου χρόνου χορήγησης της πρώτης δόσης.

Η πρώτη χορήγηση του fondaparinux δεν θα πρέπει να γίνεται νωρίτερα από 6 ώρες μετά το τέλος της επέμβασης. Η ένεση δεν θα πρέπει να γίνεται εάν δεν έχει ολοκληρωθεί η αιμόσταση (βλέπε παράγραφο 4.4).

Νεφρική ανεπάρκεια

- *Πρόληψη ΦΘΕ* - Το fondaparinux δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 20 ml/min (βλέπε παράγραφο 4.3). Σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 20 και 50 ml/min, η δόση θα πρέπει να μειώνεται σε 1,5 mg μία φορά την ημέρα. Δεν απαιτείται μείωση της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης > 50 ml/min).
- *Θεραπεία επιπολής φλεβικής θρόμβωσης* – Το fondaparinux δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 20 ml/min (βλέπε παράγραφο 4.3). Η δόση πρέπει να μειώνεται σε 1,5 mg άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 20 και 50 ml/min (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2). Σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης > 50 ml/min) δεν απαιτείται μείωση δοσολογίας. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του 1,5 mg δεν έχει μελετηθεί (βλέπε παράγραφο 4.4.)

Ηπατική ανεπάρκεια

- *Πρόληψη ΦΘΕ* - Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια

ηπατική ανεπάρκεια. Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, το fondaparinux θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή καθώς αυτή η ομάδα ασθενών δεν έχει μελετηθεί (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

- *Θεραπεία επιπολής φλεβικής θρόμβωσης* - Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του fondaparinux σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν έχει μελετηθεί, επομένως το fondaparinux δεν συνιστάται για χρήση σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.4).

Παιδιά - Το fondaparinux δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 17 ετών, λόγω απουσίας στοιχείων ασφάλειας και αποτελεσματικότητας.

Χαμηλό σωματικό βάρος

- *Πρόληψη ΦΘΕ* – Ασθενείς με σωματικό βάρος <50 kg έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Η απέκκριση του fondaparinux ελαττώνεται με τη μείωση του σωματικού βάρους. Το fondaparinux θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στους ασθενείς αυτούς (βλέπε παράγραφο 4.4).
- *Θεραπεία επιπολής φλεβικής θρόμβωσης* - Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του fondaparinux σε ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο των 50 kg δεν έχει μελετηθεί. Συνεπώς, δεν συνιστάται η χρήση του fondaparinux στους ασθενείς αυτούς (βλέπε παράγραφο 4.4).

Τρόπος χορήγησης

Το fondaparinux χορηγείται με υποδόρια ένεση ενώ ο ασθενής είναι σε κατάκλιση. Οι περιοχές της ένεσης θα πρέπει να εναλλάσσονται μεταξύ του αριστερού και του δεξιού προσθιοπλάγιου και αριστερού και δεξιού οπισθοπλάγιου κοιλιακού τοιχώματος. Για την αποφυγή απώλειας φαρμάκου όταν χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη σύριγγα, μην απομακρύνετε τη φυσαλίδα αέρος από τη σύριγγα πριν την ένεση. Η βελόνα πρέπει να εισέρχεται κάθετα, σε όλο της το μήκος, στη δερματική πτυχή που δημιουργείται μεταξύ του δείκτη και του αντίχειρα. Η πτυχή του δέρματος πρέπει να διατηρείται καθ' όλη τη διάρκεια της έγχυσης.

Για επιπρόσθετες οδηγίες σχετικά με τη χρήση το χειρισμό και την απόρριψη βλέπε παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

- υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- κλινικά σοβαρή, ενεργός αιμορραγία
- οξεία βακτηριδιακή ενδοκαρδίτιδα
- σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια που ορίζεται από κάθαρση κρεατινίνης <20 ml/min

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το fondaparinux προορίζεται για υποδόρια χρήση μόνο. Δεν θα πρέπει να χορηγείται ενδομυϊκά.

Αιμορραγία

Το fondaparinux θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, όπως αυτούς με συγγενείς ή επίκτητες αιμορραγικές διαταραχές (π.χ. αριθμός αιμοπεταλίων <50.000/mm³), ενεργό ελκώδη γαστρεντερική νόσο και πρόσφατη ενδοκρανιακή αιμορραγία ή αμέσως μετά από χειρουργικές επεμβάσεις στον εγκέφαλο, το νωτιαίο μυελό ή τους οφθαλμούς και σε ειδικές κατηγορίες ασθενών, όπως φαίνεται παρακάτω.

- *Για πρόληψη ΦΘΕ* - Φαρμακευτικοί παράγοντες οι οποίοι μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας δεν θα πρέπει να συγχωρηγούνται με το fondaparinux. Αυτοί οι παράγοντες συμπεριλαμβάνουν διαιμοστατικά, ινωδολυτικούς παράγοντες, ανταγωνιστές των υποδοχέων της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa, ηπαρίνη, ηπαρινοειδή, ή Ηπαρίνη Χαμηλού Μοριακού Βάρους (HXMΒ). Όπου απαιτείται ταυτόχρονη αγωγή με ανταγωνιστές βιταμίνης K, αυτή θα πρέπει να

χορηγείται σύμφωνα με τις οδηγίες της παραγράφου 4.5. Άλλα αντιαιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα (ακετυλοσαλικυλικό οξύ, διπυριδαμόλη ή σουλφυρυραζόνη, τικλοπιδίνη ή κλοπιδογρέλη) και Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή. Εάν η συγχορήγηση είναι απαραίτητη, απαιτείται στενή παρακολούθηση.

- *Για θεραπεία επιπολής φλεβικής θρόμβωσης* – Το fondaparinux θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα άλλα φάρμακα τα οποία αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Ασθενείς με επιπολής φλεβική θρόμβωση

Πριν την έναρξη της θεραπείας με fondaparinux, θα πρέπει να επιβεβαιώνεται η παρουσία επιπολής φλεβικής θρόμβωσης σε απόσταση μεγαλύτερη των 3 cm από τη σαφηνομηριαία συμβολή, ενώ η συνύπαρξη εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης θα πρέπει να αποκλείεται με υπερηχογράφημα συμπίεσης ή άλλες αντικειμενικές μεθόδους. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα ως προς τη χρήση του fondaparinux 2,5 mg σε ασθενείς με επιπολής φλεβική θρόμβωση με συνύπαρξη εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης ή με επιπολής φλεβική θρόμβωση σε απόσταση μικρότερη από 3 cm από τη σαφηνομηριαία συμβολή (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.1).

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του fondaparinux 2,5 mg δεν έχει μελετηθεί στις παρακάτω ομάδες ασθενών: ασθενείς με επιπολής φλεβική θρόμβωση μετά από σκληροθεραπεία ή ως επιπλοκή μιας ενδοφλέβιας γραμμής, ασθενείς με ιστορικό επιπολής φλεβικής θρόμβωσης εντός των τελευταίων 3 μηνών, ασθενείς με ιστορικό φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου εντός των τελευταίων 6 μηνών ή ασθενείς με ενεργό καρκίνο (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.1).

Νωτιαία / Επισκληρίδιος αναισθησία

Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μείζονα ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση η σύγχρονη χορήγηση fondaparinux και νωτιαίας/επισκληρίδιας αναισθησίας ή οσφυονωτιαίας παρακέντησης δεν μπορεί να αποκλείσει την δημιουργία νωτιαίων ή επισκληρίδιων αιματωμάτων τα οποία μπορεί να οδηγήσουν σε μακρόχρονη ή μόνιμη παράλυση. Ο κίνδυνος εμφάνισης αυτών των σπάνιων περιστατικών μπορεί να είναι υψηλότερος με τη μετεγχειρητική χρήση επισκληρίδιων καθετήρων ή τη σύγχρονη χρήση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν την αιμόσταση.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Τα ηλικιωμένα άτομα έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Επειδή η νεφρική λειτουργία, γενικά, ελαττώνεται με την ηλικία, οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν μειωμένη απέκκριση και αύξηση στην έκθεση στο fondaparinux (βλέπε παράγραφο 5.2). Το fondaparinux θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.2).

Χαμηλό σωματικό βάρος

- *Πρόληψη ΦΘΕ* - Ασθενείς με σωματικό βάρος <50 kg έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Η απέκκριση του fondaparinux ελαττώνεται με το σωματικό βάρος. Το fondaparinux θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.2)
- *Θεραπεία επιπολής φλεβικής θρόμβωσης* – Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για τη χρήση του fondaparinux στη θεραπεία της επιπολής φλεβικής θρόμβωσης σε ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο των 50 kg. Συνεπώς, δεν συνιστάται η χρήση του fondaparinux στους ασθενείς αυτούς (βλέπε παράγραφο 4.2).

Νεφρική ανεπάρκεια

- *Πρόληψη ΦΘΕ* - Το Fondaparinux είναι γνωστό ότι απεκκρίνεται κυρίως από τα νεφρά. Ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <50 mL/min έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας και ΦΘΕ και η αγωγή χρειάζεται προσοχή. (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.3 και 5.2). Υπάρχουν διαθέσιμα περιορισμένα κλινικά δεδομένα από ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30 mL/min.
- *Θεραπεία επιπολής φλεβικής θρόμβωσης* – Το fondaparinux δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <20 mL/min (βλέπε παράγραφο 4.3). Η δόση πρέπει να

μειώνεται σε 1,5 mg άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 20 και 50 ml/min (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2). Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του 1,5 mg δεν έχει μελετηθεί.

Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια

- *Πρόληψη ΦΘΕ* - Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δοσολογίας του fondaparinux. Ωστόσο, η χρήση του fondaparinux θα πρέπει να γίνεται με προσοχή επειδή υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας λόγω της ανεπάρκειας των παραγόντων πήξεως σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.2).
- *Θεραπεία επιπολής φλεβικής θρόμβωσης* - Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για τη χρήση του fondaparinux στη θεραπεία της επιπολής φλεβικής θρόμβωσης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Συνεπώς, δεν συνιστάται η χρήση του fondaparinux στους ασθενείς αυτούς (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ασθενείς με Ηπαρινο-Εξαρτώμενη Θρομβοκυτοπενία

Το fondaparinux θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό θρομβοκυτοπενίας από ηπαρίνη. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του fondaparinux δεν έχει μελετηθεί συστηματικά στην θρομβοκυτοπενία από ηπαρίνη τύπου II. Το fondaparinux δεν δεσμεύεται στον αιμοπεταλιακό παράγοντα 4 και δεν παρουσιάζει συνήθως διασταυρούμενη αντίδραση με τον ορό ασθενών με Ηπαρινο-Εξαρτώμενη Θρομβοκυτοπενία (HIT) τύπου II. Ωστόσο έχουν ληφθεί σπάνιες αυθόρμητες αναφορές για HIT σε ασθενείς που ελάμβαναν fondaparinux.

Αλλεργία στο λάτεξ

Το προστατευτικό της βελόνας της προγεμισμένης σύριγγας περιέχει ξηρό φυσικό ελαστικό από λάτεξ το οποίο δυνητικά μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις σε άτομα με ευαισθησία στο λάτεξ.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ο κίνδυνος αιμορραγίας μπορεί να επιδεινωθεί μετά από συγχορήγηση του fondaparinux με άλλους φαρμακευτικούς παράγοντες που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αντιπηκτικά που χορηγούνται από το στόμα (βαρφαρίνη), αναστολείς των αιμοπεταλίων (ακετυλοσαλικυλικό οξύ), μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (πιροξικάμη) και η διγοξίνη δεν επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική του fondaparinux. Η δόση του fondaparinux (10 mg) στις μελέτες αλληλεπίδρασης ήταν μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη δόση για τις παρούσες ενδείξεις. Το fondaparinux δεν επηρεάζει την δραστικότητα INR της βαρφαρίνης, ούτε το χρόνο αιμορραγίας κατά τη θεραπεία με ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή με πιροξικάμη, ούτε τη φαρμακοκινητική της διγοξίνης σε σταθερή κατάσταση.

Συμπληρωματική αγωγή με άλλο αντιπηκτικό φαρμακευτικό προϊόν

Εάν πρόκειται να αρχίσει συμπληρωματική αγωγή με ηπαρίνη ή Ηπαρίνη Χαμηλού Μοριακού Βάρους, η πρώτη ένεση θα πρέπει, ως γενικός κανόνας, να γίνεται μία μέρα μετά την τελευταία ένεση fondaparinux.

Εάν απαιτείται να ακολουθήσει αγωγή με ανταγωνιστή της βιταμίνης K, η αγωγή με fondaparinux θα πρέπει να συνεχιστεί μέχρι να επιτευχθούν οι ζητούμενες τιμές INR.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του fondaparinux σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε πειραματόζωα είναι ανεπαρκείς όσον αφορά την επίδραση στην εγκυμοσύνη, την ανάπτυξη του εμβρύου, τον τοκετό και τη μεταγεννητική ανάπτυξη λόγω περιορισμένης έκθεσης. Το fondaparinux δεν θα πρέπει να συνταγογραφείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν είναι απολύτως απαραίτητο.

Γαλουχία

Το fondaparinux εκκρίνεται στο γάλα των ποντικών αλλά δεν είναι γνωστό εάν εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Ο θηλασμός δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με fondaparinux. Παρόλα αυτά, η απορρόφηση από το στόματος από ένα παιδί, δεν είναι πιθανή.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την επίδραση του fondaparinux στην ανθρώπινη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν δείχνουν κάποια επίδραση στη γονιμότητα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με την επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι συχνότερα αναφερθείσες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες με το fondaparinux είναι αιμορραγικές επιπλοκές (σε διάφορα σημεία συμπεριλαμβανομένων σπάνιων περιπτώσεων ενδοκρανιακών/ενδοεγκεφαλικών και οπισθοπεριτοναϊκών αιμορραγιών) και αναιμία. Το fondaparinux θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η ασφάλεια του fondaparinux αξιολογήθηκε σε:

- 3.595 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μείζονα ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση των κάτω άκρων και έλαβαν αγωγή για διάστημα μέχρι 9 ημέρες (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml και Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 327 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επέμβαση κατάγματος ισχίου και έλαβαν αγωγή για διάστημα 3 εβδομάδων μετά την αρχική προληπτική αγωγή μιας εβδομάδας (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml και Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 1.407 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση κοιλίας και έλαβαν αγωγή για διάστημα έως και 9 ημερών (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml και Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 425 παθολογικούς (μη χειρουργικούς) ασθενείς που αντιμετωπίζουν κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολικών επιπλοκών και είναι υπό αγωγή για διάστημα μέχρι 14 ημέρες (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml και Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 10.057 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ACS) με ασταθή στηθάγχη ή έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST (UA/NSTEMI) (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 6.036 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για οξύ στεφανιαίο σύνδρομο με έμφραγμα μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST (STEMI) (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 2.517 ασθενείς που έλαβαν αγωγή για φλεβική θρομβοεμβολή με fondaparinux για μέσο διάστημα 7 ημερών (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml και Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες θα πρέπει να ερμηνεύονται στα πλαίσια των ενδείξεων της χειρουργικής επέμβασης και της ιατρικής. Το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν στο πρόγραμμα των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων είναι όμοιο με τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο που εντοπίστηκαν στην προφύλαξη έναντι ΦΘΕ.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται στη συνέχεια κατά κατηγορία/οργανικό σύστημα και κατά συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Κατηγορία/οργανικό σύστημα κατά MedDRA	συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
<i>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</i>			μετεγχειρητικές λοιμώξεις χειρουργικού τραύματος
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</i>	αναιμία, μετεγχειρητική αιμορραγία, μητρορραγία*, αιμόπτυση, αιματοουρία, αιμάτωμα, ουλορραγία, πορφύρα, επίσταξη, αιμορραγία γαστρεντερικού, αίμαρθρο*, οφθαλμική αιμορραγία*, εκχυμώσεις*	θρομβοκυττοπενία, θρομβοκυτταραιμία, διαταραχές αιμοπεταλίων, διαταραχές πήξης	οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία*, ηπατική, ενδοκρανιακή/ ενδοεγκεφαλική αιμορραγία*
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i>			αλλεργική αντίδραση (συμπεριλαμβανομένων πολύ σπάνιων αναφορών για αγγειοοίδημα, αναφυλακτοειδή/ αναφυλακτική αντίδραση)
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</i>			υποκαλιαιμία, αύξηση του μη-πρωτεϊνικού αζώτου (Npr) ^{1*}
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>		κεφαλαλγία	αγχώδης διαταραχή, σύγχυση, ζάλη, υπνηλία, ίλιγγος
<i>Αγγειακές διαταραχές</i>			υπόταση
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</i>		δύσπνοια	βήχας
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>		ναυτία, έμετος	κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, γαστρίτιδα, δυσκοιλιότητα, διάρροια

Κατηγορία/οργανικό σύστημα κατά MedDRA	συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, αύξηση ηπατικών ενζύμων	χολερυθριναιμία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		ερυθματώδες εξάνθημα, κνησμός	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		οίδημα, περιφερικό οίδημα, πόνος, πυρετός, πόνος στο στήθος, εκκρίσεις των τραυμάτων	αντίδραση στο σημείο της ένεσης, άλγος κάτω άκρων, κόπωση, εξάψεις, συγκοπικό επεισόδιο, ερυθρότητα προσώπου, οίδημα γεννητικών οργάνων

⁽¹⁾ Νρη σημαίνει μη πρωτεϊνικό άζωτο, όπως ουρία, ουρικό οξύ, αμινοξύ κ.λπ.

* Ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν σε υψηλότερες δόσεις των 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml και 10 mg/0,8 ml.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040337

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>, <http://www.kitrinikarta.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Δοσολογία fondaparinux μεγαλύτερη του συνιστώμενου δοσολογικού σχήματος, μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του κινδύνου αιμορραγίας. Δεν υπάρχει κανένα γνωστό αντίδοτο του fondaparinux.

Υπερδοσολογία συσχετιζόμενη με αιμορραγικές επιπλοκές θα πρέπει να οδηγήσει σε διακοπή της θεραπείας και έρευνα της αρχικής αιτιολογίας. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η έναρξη της κατάλληλης θεραπευτικής αντιμετώπισης, όπως χειρουργική αιμόσταση, αντικατάσταση αίματος, μετάγγιση νωπού πλάσματος ή πλάσμαφαίρεση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιθρομβωτικοί παράγοντες

Κωδικός ATC: B01AX05

Φαρμακοδυναμική δράση

Το fondaparinux είναι ένας συνθετικός και εκλεκτικός αναστολέας του ενεργοποιημένου Παράγοντα Χ (Xa). Η αντιθρομβωτική δράση του fondaparinux είναι αποτέλεσμα της εκλεκτικής αναστολής του Παράγοντα Xa μέσω της αντιθρομβίνης III (ATIII). Με την εκλεκτική δέσμευσή του στην ATIII, το fondaparinux ενισχύει (κατά 300 περίπου φορές) την ενδογενή αναστολή που ασκεί η ATIII στον Παράγοντα Xa. Η αδρανοποίηση του Παράγοντα Xa αναστέλλει τον καταρράκτη της πήξης του αίματος με αποτέλεσμα το μη σχηματισμό θρομβίνης και τη δημιουργία θρόμβου. Το fondaparinux δεν απενεργοποιεί τη θρομβίνη (ενεργοποιημένος Παράγοντας II) και δεν επιδρά στα αιμοπετάλια.

Στο δοσολογικό σχήμα των 2,5 mg, το fondaparinux δεν επηρεάζει τις συνήθεις εργαστηριακές δοκιμασίες της πήξεως, όπως το χρόνο ενεργής θρομβοπλαστικής (aPTT), το χρόνο ενεργής πήξης (ACT) ή το χρόνο προθρομβίνης (PT)/INR, στο πλάσμα ούτε το χρόνο αιμορραγίας, ή την ινωδολυτική δραστηριότητα. Ωστόσο, έχουν ληφθεί σπάνιες αυθόρμητες αναφορές για επιμήκυνση του aPTT.

Το fondaparinux δεν προκαλεί συνήθως διασταυρούμενη αντίδραση με τον ορό ασθενών με ηπαρινο-εξαρτώμενη θρομβοκυτοπενία (HIT). Ωστόσο, έχουν ληφθεί σπάνιες αυθόρμητες αναφορές HIT σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με fondaparinux.

Κλινικές μελέτες

Πρόληψη Φλεβικών Θρομβοεμβολικών Επεισοδίων (ΦΘΕ) σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μείζονα ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση των κάτω άκρων και έλαβαν αγωγή για διάστημα μέχρι 9 ημέρες

Το πρόγραμμα κλινικών μελετών του fondaparinux σχεδιάστηκε για να δείξει την αποτελεσματικότητα του fondaparinux στην πρόληψη των φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων (ΦΘΕ), δηλαδή στην εγγύς και περιφερική εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και στην πνευμονική εμβολή, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μείζονα ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση των κάτω άκρων όπως κάταγμα και ολική αρθροπλαστική γόνατος ή ισχίου. Μελετήθηκαν περισσότεροι από 8.000 ασθενείς (κάταγμα ισχίου – 1.711, αντικατάσταση του ισχίου – 5.829, ολική αρθροπλαστική γόνατος – 1.367) σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες φάσης II και φάσης III. Το fondaparinux 2,5 mg χορηγούμενο μία φορά την ημέρα, ξεκινώντας 6-8 ώρες μετά την επέμβαση, συγκρίθηκε με την ενοξαπαρίνη 40 mg, μία φορά την ημέρα, ξεκινώντας 12 ώρες πριν την επέμβαση ή 30 mg δύο φορές την ημέρα, ξεκινώντας 12-24 ώρες μετά την επέμβαση.

Στη συνολική ανάλυση αυτών των μελετών, το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα του fondaparinux έναντι της ενοξαπαρίνης συσχετίστηκε με μία σημαντική μείωση (54% [95% CI, 44%, 63%]) του ποσοστού των ΦΘΕ που αξιολογήθηκαν μέχρι την ημέρα 11 μετά την επέμβαση, ανεξάρτητα από το είδος της επέμβασης που γίνεται. Το τελικό σημείο αξιολόγησης στην πλειοψηφία των επεισοδίων διαγνώστηκε από μία προγραμματισμένη ανιούσα φλεβογραφία και αποτελείτο κυρίως από περιφερική εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, αν και η συχνότητα εμφάνισης της εγγύς εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης μειώθηκε επίσης σημαντικά. Η συχνότητα εμφάνισης συμπτωματικού ΦΘΕ, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονικής εμβολής δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων υπό αγωγή.

Στις συγκριτικές μελέτες με ενοξαπαρίνη 40 mg μία φορά την ημέρα, με έναρξη 12 ώρες πριν την επέμβαση, παρατηρήθηκε ολική αιμορραγία σε 2,8% των ασθενών υπό αγωγή με τη συνιστώμενη δόση fondaparinux, σε σύγκριση με ποσοστό 2,6% στην ομάδα της ενοξαπαρίνης.

Πρόληψη Φλεβικών Θρομβοεμβολικών Επεισοδίων (ΦΘΕ) σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επέμβαση κατάγματος ισχίου και έλαβαν αγωγή για διάστημα μέχρι 24 ημέρες μετά την αρχική προληπτική αγωγή μιας εβδομάδας

Σε μία τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή κλινική μελέτη, σε 737 ασθενείς χορηγήθηκε fondaparinux 2,5 mg μία φορά την ημέρα για 7 +/-1 ημέρες μετά από επέμβαση κατάγματος ισχίου. Στο τέλος αυτού του διαστήματος, 656 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λαμβάνουν fondaparinux 2,5 mg μία φορά την ημέρα ή εικονικό φάρμακο για ένα επιπλέον διάστημα 21 +/-2 ημέρες. Το fondaparinux παρουσίασε μία σημαντική μείωση στο συνολικό ποσοστό ΦΘΕ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο

[3 ασθενείς (1,4%) έναντι 77 ασθενών (35%), αντίστοιχα]. Στην πλειοψηφία (70/80) των αναφερθέντων ΦΘΕ η διάγνωση της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης έγινε με ανιούσα φλεβογραφία σε ασυμπτωματικούς ασθενείς. Το fondaparinux παρουσίασε επίσης μία σημαντική μείωση στο ποσοστό συμπτωματικών ΦΘΕ (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και/ή πνευμονική εμβολή) [1 (0,3%) έναντι 9 (2,7%) ασθενείς, αντίστοιχα] συμπεριλαμβανομένων δύο θανατηφόρων πνευμονικών εμβολών που αναφέρθηκαν στην ομάδα με εικονικό φάρμακο. Μείζονες αιμορραγίες, όλες στις χειρουργικές τομές και καμία θανατηφόρος, παρατηρήθηκαν σε 8 ασθενείς (2,4%) υπό αγωγή με fondaparinux 2,5 mg σε σύγκριση με 2 (0,6%) με εικονικό φάρμακο.

Πρόληψη Φλεβικών Θρομβοεμβολικών Επεισοδίων (ΦΘΕ) σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση κοιλίας και κρίνονται υψηλού κινδύνου για θρομβοεμβολικές επιπλοκές όπως ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση καρκίνου κοιλίας

Σε μία διπλή τυφλή κλινική μελέτη, 2.927 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν είτε σε fondaparinux 2,5mg μία φορά ημερησίως είτε σε δαλτεπαρίνη 5.000 IU μία φορά ημερησίως, με μία ένεση 2.500 IU προεγχειρητικά και την πρώτη ένεση 2.500 IU μετεγχειρητικά, για 7±2 ημέρες. Οι κυριότερες επεμβάσεις ήταν παχέος εντέρου/ορθού, στομάχου, ήπατος, χολοκυστεκτομή ή άλλη επέμβαση χοληφόρων. Εξήντα εννέα τις εκατό των ασθενών υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση για καρκίνο. Ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ουρολογική (εκτός από τους νεφρούς) ή γυναικολογική επέμβαση, λαπαροσκοπική επέμβαση, ή αγγειακή επέμβαση δεν συμπεριελήφθηκαν στη μελέτη.

Σε αυτή τη μελέτη η επίπτωση των συνολικών ΦΘΕ ήταν 4,6% 47/1.027 με το fondaparinux έναντι 6,1% (62/1.021) με τη δαλτεπαρίνη: μείωση σχετικού κινδύνου [95%CI] = -25,8% [-49,7%, 9,5%]. Η διαφορά ως προς την επίπτωση των συνολικών ΦΘΕ μεταξύ των ομάδων θεραπείας η οποία δεν ήταν στατιστικά σημαντική, οφείλετο κυρίως στη μείωση της ασυμπτωματικής περιφερικής εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ). Η συχνότητα συμπτωματικής ΕΒΦΘ ήταν παρόμοια μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων: 6 ασθενείς (0,4%) στην ομάδα του fondaparinux έναντι 5 ασθενών (0,3%) στην ομάδα της δαλτεπαρίνης. Στη μεγάλη υποομάδα των ασθενών που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση καρκίνου (69% του πληθυσμού ασθενών) η συχνότητα ΦΘΕ ήταν 4,7% στην ομάδα του fondaparinux έναντι 7,7% στην ομάδα της δαλτεπαρίνης.

Μείζων αιμορραγία παρατηρήθηκε στο 3,4% των ασθενών στην ομάδα του fondaparinux και στο 2,4% της ομάδας της δαλτεπαρίνης.

Πρόληψη Φλεβικών Θρομβοεμβολικών Επεισοδίων (ΦΘΕ) σε παθολογικούς (μη χειρουργικούς) ασθενείς που παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολικών επιπλοκών λόγω περιορισμένης κινητικότητας κατά την οξεία φάση της ασθένειας

Σε μία τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή κλινική μελέτη, σε 839 ασθενείς χορηγήθηκε fondaparinux 2,5 mg μία φορά την ημέρα ή εικονικό φάρμακο, για 6 - 14 ημέρες. Στη μελέτη αυτή συμπεριλήφθηκαν παθολογικοί (μη χειρουργικοί) ασθενείς με οξεία νόσο, ηλικίας ≥ 60 ετών, που αναμενόταν να χρειαστούν κατάκλιση για τουλάχιστον 4 ημέρες και παραμονή σε νοσοκομείο για συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια NYHA κατηγορίας III/IV και/ή οξεία αναπνευστική ασθένεια και/ή οξεία λοιμώδη ή φλεγμονώδη ασθένεια. Το fondaparinux μείωσε σημαντικά το συνολικό ποσοστό ΦΘΕ σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο [18 ασθενείς (5,6%) έναντι 34 ασθενών (10,5%), αντίστοιχα]. Η πλειοψηφία των περιστατικών ήταν ασυμπτωματικοί με άπω εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση. Επίσης το fondaparinux ελάττωσε σημαντικά το ποσοστό των διαγνωσμένων θανατηφόρων πνευμονικών εμβολών [0 ασθενείς (0,0%) έναντι 5 ασθενών (1,2%), αντίστοιχα]. Μείζονες αιμορραγίες παρατηρήθηκαν σε 1 ασθενή (0,2%) σε κάθε ομάδα.

Θεραπεία ασθενών με οξεία συμπτωματική αυτόματη επιπολής φλεβική θρόμβωση χωρίς συνυπάρχουσα εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (ΕΒΦΘ)

Μία τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, κλινική μελέτη (CALISTO) συμπεριέλαβε 3.002 ασθενείς με οξεία συμπτωματική μεμονωμένη, αυτόματη επιπολής φλεβική θρόμβωση των κάτω άκρων, μήκους τουλάχιστον 5 cm, επιβεβαιωμένη με υπερηχογραφία συμπίεσης. Δεν περιελήφθησαν ασθενείς οι οποίοι είχαν συνυπάρχουσα ΕΒΦΘ ή επιπολής φλεβική θρόμβωση εντός 3 cm από τη σαφηνομηριαία συμβολή. Εξαιρέθηκαν οι ασθενείς που είχαν σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης <30ml/min), χαμηλό σωματικό βάρος (<50kg), ενεργό καρκίνο, συμπτωματική ΠΕ ή πρόσφατο ιστορικό ΕΒΦΘ/ΠΕ (<6 μήνες) ή επιπολής φλεβικής θρόμβωσης (<90

ημέρες), ή επιπολής φλεβική θρόμβωση σχετιζόμενη με σκληροθεραπεία ή ως επιπλοκή ενδοφλέβιας γραμμής, ή σε υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν fondaparinux 2,5 mg μία φορά ημερησίως ή εικονικό φάρμακο για 45 ημέρες επιπρόσθετα των ελαστικών καλτσών, αναλγητικών και/ή τοπικών ΜΣΑΦ αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Η παρακολούθηση συνεχίστηκε έως την Ημέρα 77. Στον πληθυσμό της μελέτης το 64% ήταν γυναίκες, η μέση ηλικία ήταν τα 58 έτη, και 4,4% είχαν κάθαρση κρεατινίνης <50ml/min.

Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας, ο συνδυασμός συμπτωματικής ΠΕ, συμπτωματικής ΕΒΦΘ, επέκτασης συμπτωματικής επιπολής φλεβικής θρόμβωσης, επανεμφάνισης συμπτωματικής επιπολής φλεβικής θρόμβωσης ή θανάτου έως την Ημέρα 47, μειώθηκε σημαντικά από 5,9% σε ασθενείς με εικονικό φάρμακο σε 0,9% σε εκείνους που έλαβαν fondaparinux 2,5 mg (μείωση σχετικού κινδύνου: 85,2%, 95% CIs, 73,7% έως 91,7% [$p < 0,001$]). Η συχνότητα εμφάνισης κάθε επιμέρους θρομβοεμβολικού επεισοδίου του κύριου τελικού σημείου, μειώθηκε επίσης σημαντικά στους ασθενείς υπό fondaparinux ως ακολούθως: συμπτωματική ΠΕ [0 (0%) vs 5 (0,3%) ($p = 0,031$)], συμπτωματική ΕΒΦΘ [3 (0,2%) vs 18 (1,2%), μείωση σχετικού κινδύνου 83,4% ($p < 0,001$)], επέκταση συμπτωματικής επιπολής φλεβικής θρόμβωσης [4 (0,3%) vs 51 (3,4%), μείωση σχετικού κινδύνου 92,2% ($p < 0,001$)], επανεμφάνιση συμπτωματικής επιπολής φλεβικής θρόμβωσης [5 (0,3%) vs 24 (1,6%), μείωση σχετικού κινδύνου 79,2% ($p < 0,001$)].

Τα ποσοστά θνησιμότητας ήταν χαμηλά και παρόμοια μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων με 2 (0,1%) θανάτους στην ομάδα του fondaparinux έναντι 1 (0,1%) θανάτου στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Η αποτελεσματικότητα διατηρήθηκε έως την Ημέρα 77 και ήταν σταθερή σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με κίρσους και των ασθενών με επιπολής φλεβική θρόμβωση εντοπισμένη κάτω από το γόνατο.

Μείζων αιμορραγία κατά τη διάρκεια της θεραπείας εμφανίστηκε σε 1 (0,1%) ασθενή με fondaparinux και σε 1 (0,1%) ασθενή με εικονικό φάρμακο. Κλινικά σημαντική μη μείζων αιμορραγία εμφανίστηκε σε 5 (0,3%) ασθενείς με fondaparinux και σε 8 (0,5%) ασθενείς με εικονικό φάρμακο.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την υποδόρια χορήγηση, το fondaparinux απορροφάται πλήρως και άμεσα (απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα 100%). Μετά από εφάπαξ υποδόρια ένεση 2,5 mg fondaparinux σε νέους υγιείς εθελοντές, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (μέση $C_{max} = 0,34$ mg/l) επιτυγχάνεται 2 ώρες μετά τη δόση. Συγκεντρώσεις στο πλάσμα στο ήμισυ της μέσης τιμής του C_{max} επιτυγχάνονται 25 min μετά τη δόση.

Σε ηλικιωμένους υγιείς εθελοντές η φαρμακοκινητική του fondaparinux είναι γραμμική, όταν χορηγείται υποδορίως, στο δοσολογικό εύρος μεταξύ 2 και 8 mg. Μετά από εφάπαξ ημερήσια δόση, τα σταθερά επίπεδα στο πλάσμα επιτυγχάνονται μετά από 3 έως 4 ημέρες, με μία αύξηση του C_{max} και του AUC της τάξεως του 1,3.

Οι μέσες (CV%) φαρμακοκινητικές παράμετροι, σε σταθερά επίπεδα, όπως αξιολογήθηκαν μετά τη χορήγηση fondaparinux σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αρθροπλαστική ισχίου και έλαβαν Arixtra 2,5 mg ημερησίως είναι: C_{max} (mg/l) – 0,39 (31%), T_{max} (h) – 2,8 (18%) και C_{min} (mg/l) – 0,14 (56%). Σε ασθενείς με κατάγμα ισχίου, σε συνδυασμό με τη μεγάλη τους ηλικία, οι συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης του fondaparinux στο πλάσμα είναι: C_{max} (mg/l) – 0,50 (32%), C_{min} (mg/l) – 0,19 (58%).

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής του fondaparinux είναι περιορισμένος (7 – 11 litres). *In vitro*, το fondaparinux δεσμεύεται σημαντικά και εξειδικευμένα με την πρωτεΐνη της αντιθρομβίνης με δέσμευση σε δοσο-

εξαρτώμενη συγκέντρωση πλάσματος (98,6% έως 97,0% στο εύρος συγκεντρώσεων από 0,5 έως 2 mg/l). Το fondaparinux δεν δεσμεύεται σημαντικά με τις άλλες πρωτεΐνες του πλάσματος, συμπεριλαμβανομένου του αιμοπεταλιακού παράγοντα 4 (PF4).

Εφόσον το fondaparinux δεν δεσμεύεται σημαντικά με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, εκτός από την ΑΤΙΙΙ, δεν αναμένεται κάποια αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα λόγω εκτόπισής του από τις πρωτεϊνικές θέσεις δέσμησης.

Βιομετατροπή

Αν και δεν έχει αξιολογηθεί πλήρως, δεν υπάρχουν στοιχεία για το μεταβολισμό του fondaparinux και ιδιαίτερα για το σχηματισμό ενεργών μεταβολιτών.

Το fondaparinux δεν αναστέλλει τη δράση του κυτοχρώματος CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ή CYP3A4) *in vitro*. Επομένως, το fondaparinux δεν αναμένεται να αλληλεπιδρά με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα *in vivo* λόγω παρεμβολής του στο μεταβολισμό μέσω κυτοχρώματος.

Απομάκρυνση

Ο χρόνος ημίσειας απέκκρισης ($t_{1/2}$) είναι περίπου 17 ώρες σε υγιή νεαρά άτομα και περίπου 21 ώρες σε υγιείς ηλικιωμένους. Το fondaparinux απεκκρίνεται σε ποσοστό 64 – 77 % από τα νεφρά, αμετάβλητο.

Ειδικές κατηγορίες ασθενών:

Παιδιά - Το fondaparinux δεν έχει μελετηθεί σε αυτό τον πληθυσμό για την πρόληψη των ΦΘΕ ή για τη θεραπεία επιπολής φλεβικής θρόμβωσης.

Ηλικιωμένοι ασθενείς - Η νεφρική λειτουργία πιθανόν μειώνεται με την πάροδο της ηλικίας και η ικανότητα απέκκρισης του fondaparinux πιθανόν να μειώνεται στους ηλικιωμένους. Σε ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών, που υποβλήθηκαν σε ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση, η τιμή της κάθαρσης κρεατινίνης είναι 1,2 έως 1,4 φορές μικρότερη σε σχέση με ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών.

Νεφρική ανεπάρκεια - Σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης > 80 ml/min), η κάθαρση κρεατινίνης είναι 1,2 έως 1,4 φορές μικρότερη σε ασθενείς με ήπια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 50 έως 80 ml/min) και κατά μέσο όρο 2 φορές χαμηλότερη σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 30 έως 50 ml/min). Στη σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min), η κάθαρση του πλάσματος είναι περίπου 5 φορές μικρότερη από ότι στη φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Οι συσχετιζόμενες τελικές τιμές του χρόνου ημίσειας ζωής είναι 29 ώρες σε ασθενείς με μέτρια και 72 ώρες σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια.

Φύλο - Δεν έχουν παρατηρηθεί διαφορές μεταξύ των δυο φύλων μετά την προσαρμογή ανάλογα με το σωματικό βάρος.

Φυλή - Φαρμακοκινητικές διαφορές που να οφείλονται στη φυλή δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς. Όμως, μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε Ασιάτες (Ιάπωνες), υγιείς εθελοντές, δεν αποκάλυψαν ένα διαφορετικό φαρμακοκινητικό προφίλ σε σύγκριση με Καυκάσιους, υγιείς εθελοντές. Παρομοίως, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ έγχρωμων και Καυκάσιων ασθενών που υποβλήθηκαν σε ορθοπεδική επέμβαση.

Βάρος σώματος - Η κάθαρση του fondaparinux στο πλάσμα αυξάνεται με το βάρος του σώματος (9% αύξηση ανά 10 kg).

Ηπατική ανεπάρκεια - Μετά από εφάπαξ, υποδόρια δόση fondaparinux σε άτομα με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (Child-Pugh Κατηγορία Β), η συνολική (δηλαδή, δεσμευμένη και ελεύθερη) C_{max} και AUC μειώθηκαν κατά 22% και 39% αντίστοιχα, συγκριτικά με ατόμων που είχαν φυσιολογική

ηπατική λειτουργία. Οι μικρότερες συγκεντρώσεις πλάσματος του fondaparinux αποδόθηκαν στην μειωμένη δέσμευση από την ΑΤΙΠ, εξ αιτίας μειωμένων συγκεντρώσεων ΑΤΙΠ στο πλάσμα σε άτομα με ηπατική ανεπάρκεια, με αποτέλεσμα αυξημένη νεφρική κάθαρση του fondaparinux. Κατά συνέπεια οι συγκεντρώσεις του ελεύθερου fondaparinux αναμένεται να παραμένουν αμετάβλητες σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια και επομένως δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης με βάση την φαρμακοκινητική του.

Η φαρμακοκινητική του fondaparinux δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας. Οι μελέτες σε πειραματόζωα είναι ανεπαρκείς όσον αφορά την τοξικότητα στην αναπαραγωγή λόγω περιορισμένης έκθεσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Χλωριούχο νάτριο
Ενέσιμο ύδωρ
Υδροχλωρικό οξύ
Υδροξείδιο του νατρίου

6.2 Ασυμβατότητες

Λόγω έλλειψης μελετών συμβατότητας, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C. Μην καταψύχετε.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυαλί τύπου I (1 ml) στο οποίο προσαρμόζεται βελόνα 27 gauge x 12,7 mm και μηχανισμό τερματισμού του εμβόλου από ελαστομερές βρωμοβουτύλιο ή χλωροβουτύλιο.

Το Arixtra διατίθεται σε συσκευασίες των 2, 7, 10 και 20 προγεμισμένων συρίγγων. Υπάρχουν δύο τύποι συρίγγων:

- σύριγγα με κίτρινο πώμα και αυτόματο σύστημα ασφάλειας
- σύριγγα με κίτρινο πώμα και χειροκίνητο σύστημα ασφαλείας

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Η υποδόρια ένεση χορηγείται με τον ίδιο τρόπο όπως με την κλασσική σύριγγα.

Πριν τη χορήγηση τα παρεντερικά διαλύματα θα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για την ύπαρξη σωματιδίων και την αλλοίωση του χρώματος.

Οδηγίες για την αυτοχορήγηση αναφέρονται στο Φύλλο Οδηγιών Χρήσης.

Το σύστημα προστασίας από τη βελόνα των προγεμισμένων συρίγγων του Arित्रa σχεδιάστηκε με ένα σύστημα ασφαλείας για την προστασία από τραυματισμό από το τρύπημα της βελόνας μετά την ένεση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart
Dublin 15,
DUBLIN
Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Μαρτίου 2002
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 21 Μαρτίου 2007

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

16 Φεβρουαρίου 2024

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα, προγεμισμένη σύριγγα.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα (0,5 ml) περιέχει 2,5 mg fondaparinux sodium.

Έκδοχα με γνωστές δράσεις: Περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση και επομένως είναι ουσιαστικά ελεύθερο νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.

Το διάλυμα είναι ένα διαυγές και άχρωμο υγρό.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Πρόληψη Φλεβικών Θρομβοεμβολικών Επεισοδίων (ΦΘΕ) σε ενήλικες που υποβλήθηκαν σε μείζονα ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση των κάτω άκρων όπως κάταγμα ισχίου, ολική αρθροπλαστική ισχίου ή γόνατος.

Πρόληψη Φλεβικών Θρομβοεμβολικών Επεισοδίων (ΦΘΕ) σε ενήλικες που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση κοιλίας και οι οποίοι κρίνονται υψηλού κινδύνου για θρομβοεμβολικές επιπλοκές, όπως οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση καρκίνου κοιλίας (βλέπε παράγραφο 5.1).

Πρόληψη Φλεβικών Θρομβοεμβολικών Επεισοδίων (ΦΘΕ) σε ενήλικες παθολογικούς (μη χειρουργικούς) ασθενείς που κρίνεται ότι βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο ΦΘΕ και που είναι κατακεκλιμμένοι λόγω οξείας νόσου όπως καρδιακή ανεπάρκεια και/ή οξεία αναπνευστική διαταραχή και/ή οξεία λοιμώδη ή φλεγμονώδη ασθένεια.

Θεραπεία ασταθούς στηθάγχης ή εμφράγματος μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST (UA/NSTEMI) σε ενήλικες στους οποίους δεν ενδείκνυται επείγουσα (< 120 λεπτά) επεμβατική αντιμετώπιση (PCI) (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1).

Θεραπεία του εμφράγματος μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST (STEMI) σε ενήλικες που λαμβάνουν θρομβολυτικά ή που αρχικά δεν πρόκειται να λάβουν άλλο είδος θεραπείας επαναιμάτωσης.

Αντιμετώπιση ενηλίκων με οξεία συμπτωματική αυτόματη επιπολής φλεβική θρόμβωση των κάτω άκρων, χωρίς συνύπαρξη εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μείζονα ορθοπεδική επέμβαση ή χειρουργική επέμβαση κοιλίας

Η συνιστώμενη δόση του fondaparinux είναι 2,5 mg μία φορά την ημέρα, χορηγούμενη μετεγχειρητικά με υποδόρια ένεση.

Η αρχική δόση θα πρέπει να δίνεται 6 ώρες μετά το τέλος της επέμβασης, υπό την προϋπόθεση ότι έχει ολοκληρωθεί η αιμόσταση.

Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί μέχρι να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος φλεβικού θρομβοεμβολικού επεισοδίου, συνήθως μέχρι την κινητοποίηση του ασθενούς και τουλάχιστον 5 έως 9 ημέρες μετά την επέμβαση. Η εμπειρία έδειξε ότι σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε επέμβαση κατάγματος ισχίου, ο κίνδυνος ΦΘΕ παραμένει και μετά τις 9 ημέρες από την επέμβαση. Σε αυτούς τους ασθενείς η παρατεταμένη προφυλακτική χρήση fondaparinux θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για ένα επιπλέον διάστημα μέχρι 24 ημέρες (βλέπε παράγραφο 5.1).

Παθολογικοί (μη χειρουργικοί) ασθενείς που παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολικών επιπλοκών με βάση την αξιολόγηση του ατομικού κινδύνου

Η συνιστώμενη δόση του fondaparinux είναι 2,5 mg μία φορά την ημέρα, χορηγούμενη με υποδόρια ένεση. Διάρκεια της αγωγής από 6 έως 14 ημέρες έχει μελετηθεί κλινικά σε παθολογικούς (μη χειρουργικούς) ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.1).

Θεραπεία ασταθούς στηθάγχης/εμφράγματος του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST (UA/NSTEMI)

Η συνιστώμενη δόση του fondaparinux είναι 2,5 mg μία φορά την ημέρα, χορηγούμενη με υποδόρια ένεση. Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά όσο το δυνατόν συντομότερα μετά τη διάγνωση και να συνεχίζεται για ένα μέγιστο 8 ημερών ή μέχρι την έξοδο του ασθενούς από το νοσοκομείο, εάν αυτό συμβεί νωρίτερα.

Εάν κάποιος ασθενής πρόκειται να υποβληθεί σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI), θα πρέπει κατά τη διάρκεια της PCI να του χορηγείται μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH), σύμφωνα με την συνήθη πρακτική, λαμβάνοντας υπόψη τον ενδεχόμενο κίνδυνο του ασθενούς για αιμορραγία, συμπεριλαμβάνοντας και το χρόνο που έχει μεσολαβήσει από την τελευταία δόση του fondaparinux (βλέπε παράγραφο 4.4). Ο χρόνος της επανέναρξης της υποδόριας χορήγησης fondaparinux μετά την αφαίρεση του θηκαριού επαφίεται στην κρίση του θεράποντος ιατρού. Στην πιλοτική κλινική μελέτη σε ασθενείς με UA/NSTEMI, η θεραπεία με fondaparinux δεν ξεκινούσε νωρίτερα των 2 ωρών από την αφαίρεση του θηκαριού.

Θεραπεία του εμφράγματος μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST (STEMI)

Η συνιστώμενη δόση του fondaparinux είναι 2,5 mg μία φορά την ημέρα. Η πρώτη δόση του fondaparinux χορηγείται ενδοφλεβίως και οι επόμενες δόσεις χορηγούνται μέσω υποδόριας ένεσης. Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά όσο το δυνατόν συντομότερα μετά τη διάγνωση και να συνεχίζεται για ένα μέγιστο 8 ημερών ή μέχρι την έξοδο του ασθενούς από το νοσοκομείο, εάν αυτό συμβεί νωρίτερα.

Εάν κάποιος ασθενής πρόκειται να υποβληθεί σε μη πρωτογενή PCI, θα πρέπει κατά τη διάρκεια της PCI να του χορηγείται μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH), σύμφωνα με την συνήθη πρακτική, λαμβάνοντας υπόψη τον ενδεχόμενο κίνδυνο του ασθενούς για αιμορραγία, συμπεριλαμβάνοντας και το χρόνο που έχει μεσολαβήσει από την τελευταία δόση του fondaparinux (βλέπε παράγραφο 4.4). Ο χρόνος της επανέναρξης της υποδόριας χορήγησης fondaparinux μετά την αφαίρεση του θηκαριού επαφίεται στην κρίση του θεράποντος ιατρού. Στην πιλοτική κλινική μελέτη σε ασθενείς με STEMI, η θεραπεία με fondaparinux δεν ξεκινούσε νωρίτερα των 3 ωρών από την αφαίρεση του θηκαριού.

- *Ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (CABG)*
Σε ασθενείς με STEMI ή UA/NSTEMI που πρόκειται να υποβληθούν σε επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (CABG), το fondaparinux εάν είναι δυνατόν, δεν θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια των 24 ωρών πριν την επέμβαση και η χορήγησή του μπορεί να ξεκινήσει ξανά 48 ώρες μετά την επέμβαση.

Θεραπεία επιπολής φλεβικής θρόμβωσης

Η συνιστώμενη δόση του fondaparinux είναι 2,5 mg μία φορά ημερησίως, χορηγούμενη με υποδόρια ένεση. Ασθενείς υποψήφιοι για να λάβουν θεραπεία με fondaparinux 2,5 mg, είναι οι ασθενείς που πάσχουν από οξεία, συμπτωματική, μεμονωμένη, αυτόματη επιπολής φλεβική θρόμβωση των κάτω άκρων, μήκους τουλάχιστον 5 cm, η οποία είναι διαγνωσμένη με υπερηχογραφικό έλεγχο ή άλλες

αντικειμενικές μεθόδους. Η έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται το συντομότερο δυνατόν μετά τη διάγνωση και μετά τον αποκλεισμό συνύπαρξης εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης ή επιπολής φλεβικής θρόμβωσης εντός 3 cm από τη σαφηνομηριαία συμβολή. Η αγωγή πρέπει να συνεχίζεται για τουλάχιστον 30 ημέρες και για ένα μέγιστο έως και 45 ημερών σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για θρομβοεμβολικές επιπλοκές (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1). Στους ασθενείς μπορεί να συστήνεται να κάνουν μόνοι τους την ένεση του φαρμάκου, εάν κρίνεται ότι έχουν τη διάθεση και τη δυνατότητα να το κάνουν. Οι γιατροί θα πρέπει να παρέχουν σαφείς οδηγίες για τον τρόπο με τον οποίο ο ασθενής θα πρέπει να κάνει την ένεση.

- *Ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση ή άλλες επεμβατικές διαδικασίες*
Σε ασθενείς με επιπολής φλεβική θρόμβωση που πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση ή άλλες επεμβατικές διαδικασίες, το fondaparinux, όπου αυτό είναι δυνατόν, δεν θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια των 24 ωρών πριν την επέμβαση. Το fondaparinux μπορεί να επαναχορηγηθεί τουλάχιστον 6 ώρες μετά την χειρουργική επέμβαση, υπό την προϋπόθεση ότι έχει επιτευχθεί αιμόσταση.

Ειδικές κατηγορίες ασθενών

Πρόληψη ΦΘΕ μετά από χειρουργική επέμβαση

Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση η χορήγηση της πρώτης δόσης του fondaparinux σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών και/ή βάρους σώματος < 50 kg και/ή με νεφρική ανεπάρκεια με κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 20 και 50 ml/min θα πρέπει να γίνεται με αυστηρή τήρηση του καθορισμένου χρόνου χορήγησης της πρώτης δόσης.

Η πρώτη χορήγηση του fondaparinux δεν θα πρέπει να γίνεται νωρίτερα από 6 ώρες μετά το τέλος της επέμβασης. Η ένεση δεν θα πρέπει να γίνεται εάν δεν έχει ολοκληρωθεί η αιμόσταση (βλέπε παράγραφο 4.4).

Νεφρική ανεπάρκεια

- *Προφύλαξη από ΦΘΕ* - Το fondaparinux δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 20 ml/min (βλέπε παράγραφο 4.3). Σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 20 και 50 ml/min, η δόση θα πρέπει να μειώνεται σε 1,5 mg μία φορά την ημέρα. Δεν απαιτείται μείωση της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης > 50 ml/min).
- *Θεραπεία UA/NSTEMI και STEMI* - Το fondaparinux δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 20 ml/min (βλέπε παράγραφο 4.3). Για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης > 20 ml/min δεν απαιτείται μείωση της δόσης.
- *Θεραπεία επιπολής φλεβικής θρόμβωσης* - Το fondaparinux δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 20 ml/min (βλέπε παράγραφο 4.3). Η δόση πρέπει να μειώνεται σε 1,5 mg άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 20 και 50 ml/min (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2). Σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης > 50 ml/min) δεν απαιτείται μείωση δοσολογίας. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του 1,5 mg δεν έχει μελετηθεί (βλέπε παράγραφο 4.4.)

Ηπατική ανεπάρκεια

- *Πρόληψη ΦΘΕ* - - Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική ανεπάρκεια. Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, το fondaparinux θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή καθώς αυτή η ομάδα ασθενών δεν έχει μελετηθεί (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).
- *Θεραπεία επιπολής φλεβικής θρόμβωσης* - Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του fondaparinux σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν έχει μελετηθεί, επομένως το fondaparinux δεν συνιστάται για χρήση σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.4).

Παιδιά - Το fondaparinux δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 17 ετών, λόγω απουσίας στοιχείων ασφάλειας και αποτελεσματικότητας.

Χαμηλό σωματικό βάρος

- *Πρόληψη ΦΘΕ* – Ασθενείς με σωματικό βάρος <50 kg έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Η απέκκριση του fondaparinux ελαττώνεται με τη μείωση του σωματικού βάρους. Το fondaparinux θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στους ασθενείς αυτούς (βλέπε παράγραφο 4.4).
- *Θεραπεία επιπολής φλεβικής θρόμβωσης* - Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του fondaparinux σε ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο των 50 kg δεν έχει μελετηθεί. Συνεπώς, δεν συνιστάται η χρήση του fondaparinux στους ασθενείς αυτούς (βλέπε παράγραφο 4.4).

Τρόπος χορήγησης

- *Υποδόρια χορήγηση*
Το fondaparinux χορηγείται με υποδόρια ένεση ενώ ο ασθενής είναι σε κατάκλιση. Οι περιοχές της ένεσης θα πρέπει να εναλλάσσονται μεταξύ του αριστερού και του δεξιού προσθιοπλάγιου και αριστερού και δεξιού οπισθοπλάγιου κοιλιακού τοιχώματος. Για την αποφυγή απώλειας φαρμάκου όταν χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη σύριγγα, μην απομακρύνετε τη φυσαλίδα αέρος από τη σύριγγα πριν την ένεση. Η βελόνα πρέπει να εισέρχεται κάθετα, σε όλο της το μήκος, στη δερματική πτυχή που δημιουργείται μεταξύ του δείκτη και του αντίχειρα. Η πτυχή του δέρματος πρέπει να διατηρείται καθ' όλη τη διάρκεια της έγχυσης.
- *Ενδοφλέβια χορήγηση (πρώτη δόση μόνο σε ασθενείς με STEMI)*
Η ενδοφλέβια χορήγηση θα πρέπει να γίνεται μέσω μιας υπάρχουσας ενδοφλέβιας γραμμής, είτε απευθείας είτε χρησιμοποιώντας έναν μικρό σάκο με μικρή ποσότητα (25 ή 50 ml) φυσιολογικού ορού 0,9%. Για την αποφυγή της απώλειας φαρμάκου, όταν χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη σύριγγα μην απομακρύνετε τη φυσαλίδα αέρος από τη σύριγγα πριν την ένεση. Ο ενδοφλέβιος καθετήρας θα πρέπει να ξεπλένεται καλά με φυσιολογικό ορό μετά την ένεση, ώστε να διασφαλίζεται ότι έχει χορηγηθεί όλο το φαρμακευτικό προϊόν. Εάν χορηγείται μέσω μικρού σάκου, η έγχυση θα πρέπει να γίνεται σε διάστημα 1-2 λεπτών.

Για επιπρόσθετες οδηγίες σχετικά με τη χρήση, το χειρισμό και την απόρριψη βλέπε παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

- γνωστή υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- κλινικά σοβαρή, ενεργός αιμορραγία
- οξεία βακτηριδιακή ενδοκαρδίτιδα
- σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια που ορίζεται από κάθαρση κρεατινίνης <20 ml/min

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το fondaparinux δεν πρέπει να χορηγείται ενδομυϊκά.

Αιμορραγία

Το fondaparinux θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, όπως αυτούς με συγγενείς ή επίκτητες αιμορραγικές διαταραχές (π.χ. αριθμός αιμοπεταλίων <50.000/mm³), ενεργό ελκώδη γαστρεντερική νόσο και πρόσφατη ενδοκρανιακή αιμορραγία ή αμέσως μετά από χειρουργικές επεμβάσεις στον εγκέφαλο, το νωτιαίο μυελό ή τους οφθαλμούς και σε ειδικές κατηγορίες ασθενών, όπως φαίνεται παρακάτω.

Για την πρόληψη ΦΘΕ - Φαρμακευτικοί παράγοντες οι οποίοι μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας δεν θα πρέπει να συγχωρηθούν με το fondaparinux. Αυτοί οι παράγοντες συμπεριλαμβάνουν διαιμοστατικά, ινωδολυτικούς παράγοντες, ανταγωνιστές των υποδοχέων της

γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa, ηπαρίνη, ηπαρινοειδή, ή Ηπαρίνη Χαμηλού Μοριακού Βάρους (HXMΒ). Όπου απαιτείται ταυτόχρονη αγωγή με ανταγωνιστές βιταμίνης Κ, αυτή θα πρέπει να χορηγείται σύμφωνα με τις οδηγίες της παραγράφου 4.5. Άλλα αντισταθμιστικά φαρμακευτικά προϊόντα (ακετυλοσαλικυλικό οξύ, διπυριδαμόλη ή σουλφυρυραζόνη, τικλοπιδίνη ή κλοπιδογρέλη) και Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή. Εάν η συγχορήγηση είναι απαραίτητη, απαιτείται στενή παρακολούθηση.

Για τη θεραπεία UA/NSTEMI και STEMI - Το fondaparinux θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα άλλους παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας (όπως αναστολείς GPIIb/IIIa ή θρομβολυτικά).

Για θεραπεία επιπολής φλεβικής θρόμβωσης – Το fondaparinux θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα άλλα φάρμακα τα οποία αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας.

PCI και κίνδυνος θρόμβωσης του οδηγού καθετήρα

Σε ασθενείς με STEMI που υποβάλλονται σε πρωτογενή PCI, η χρήση fondaparinux πριν την PCI και κατά τη διάρκεια αυτής, δεν συνιστάται. Ομοίως, σε ασθενείς με UA/NSTEMI με απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις που απαιτούν επείγουσα επαναγγείωση, η χρήση του fondaparinux πριν την PCI και κατά τη διάρκεια αυτής, δεν συνιστάται. Αυτοί είναι οι ασθενείς με ανθεκτική ή υποτροπιάζουσα στηθάγχη σχετιζόμενη με δυναμικές μεταβολές του διαστήματος ST, καρδιακή ανεπάρκεια, απειλητικές για τη ζωή αρρυθμίες ή αιμοδυναμική αστάθεια.

Σε ασθενείς με UA/NSTEMI και STEMI που υποβάλλονται σε μη πρωτογενή PCI, η χρήση του fondaparinux ως μοναδικού αντιπηκτικού παράγοντα κατά τη διάρκεια της PCI δεν συνιστάται λόγω αυξημένου κινδύνου θρόμβωσης του οδηγού καθετήρα (βλέπε κλινικές μελέτες, παράγραφο 5.1). Επομένως θα πρέπει να χορηγείται συμπληρωματικά UFH, κατά τη διάρκεια μη πρωτογενούς PCI σύμφωνα με την συνήθη πρακτική (βλέπε δοσολογία στη παράγραφο 4.2).

Ασθενείς με επιπολής φλεβική θρόμβωση

Πριν την έναρξη της θεραπείας με fondaparinux, θα πρέπει να επιβεβαιώνεται η παρουσία επιπολής φλεβικής θρόμβωσης σε απόσταση μεγαλύτερη των 3 cm από τη σαφηνομηριαία συμβολή, ενώ η συνύπαρξη εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης θα πρέπει να αποκλείεται με υπερηχογράφημα συμπίεσης ή άλλες αντικειμενικές μεθόδους. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα ως προς τη χρήση του fondaparinux 2,5 mg σε ασθενείς με επιπολής φλεβική θρόμβωση με συνύπαρξη εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης ή με επιπολής φλεβική θρόμβωση σε απόσταση μικρότερη από 3 cm από τη σαφηνομηριαία συμβολή (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.1).

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του fondaparinux 2,5 mg δεν έχει μελετηθεί στις παρακάτω ομάδες ασθενών: ασθενείς με επιπολής φλεβική θρόμβωση μετά από σκληροθεραπεία ή ως επιπλοκή μιας ενδοφλέβιας γραμμής, ασθενείς με ιστορικό επιπολής φλεβικής θρόμβωσης εντός των τελευταίων 3 μηνών, ασθενείς με ιστορικό φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου εντός των τελευταίων 6 μηνών ή ασθενείς με ενεργό καρκίνο (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.1).

Νωτιαία / Επισκληρίδιος αναισθησία

Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μείζονα ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση ή σύγχρονη χορήγηση fondaparinux και νωτιαίας/επισκληρίδιας αναισθησίας ή οσφυονωτιαίας παρακέντησης δεν μπορεί να αποκλείσει την δημιουργία νωτιαίων ή επισκληρίδιων αιματωμάτων τα οποία μπορεί να οδηγήσουν σε μακρόχρονη ή μόνιμη παράλυση. Ο κίνδυνος εμφάνισης αυτών των σπάνιων περιστατικών μπορεί να είναι υψηλότερος με τη μετεγχειρητική χρήση επισκληρίδιων καθετήρων ή τη σύγχρονη χρήση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν την αιμόσταση.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Τα ηλικιωμένα άτομα έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Επειδή η νεφρική λειτουργία, γενικά, ελαττώνεται με την ηλικία, οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν μειωμένη απέκκριση και αύξηση στην έκθεση στο fondaparinux (βλέπε παράγραφο 5.2). Το fondaparinux θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.2).

Χαμηλό σωματικό βάρος

- *Πρόληψη ΦΘΕ και θεραπεία UA/NSTEMI και STEMI* - Ασθενείς με σωματικό βάρος <50 kg έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Η απέκκριση του fondaparinux ελαττώνεται με το σωματικό βάρος. Το fondaparinux θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.2)
- *Θεραπεία επιπολής φλεβικής θρόμβωσης* – Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για τη χρήση του fondaparinux στη θεραπεία της επιπολής φλεβικής θρόμβωσης σε ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο των 50 kg. Συνεπώς, δεν συνιστάται η χρήση του fondaparinux στους ασθενείς αυτούς (βλέπε παράγραφο 4.2).

Νεφρική ανεπάρκεια

Το fondaparinux είναι γνωστό ότι απεκκρίνεται κυρίως από τους νεφρούς.

- *Προφύλαξη από ΦΘΕ* - Ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <50 mL/min έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας και η αγωγή χρειάζεται προσοχή (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.3 και 5.2). Υπάρχουν διαθέσιμα περιορισμένα κλινικά δεδομένα από ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30 mL/min.
- *Θεραπεία UA/NSTEMI και STEMI* Για την αντιμετώπιση των UA/NSTEMI και STEMI, τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του fondaparinux 2,5 mg μία φορά την ημέρα σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 20 και 30 mL/min, είναι περιορισμένα. Επομένως, ο ιατρός θα πρέπει να κρίνει εάν το όφελος της θεραπείας υπερτερεί του κινδύνου (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.3).
- *Θεραπεία επιπολής φλεβικής θρόμβωσης* – Το fondaparinux δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <20 mL/min (βλέπε παράγραφο 4.3). Η δόση πρέπει να μειώνεται σε 1,5 mg άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 20 και 50 mL/min (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2). Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του 1,5 mg δεν έχει μελετηθεί.

Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια

- *Πρόληψη ΦΘΕ και θεραπεία UA/NSTEMI και STEMI* - Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δοσολογίας του fondaparinux. Όμως, η χρήση του fondaparinux θα πρέπει να γίνεται με προσοχή επειδή υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας λόγω της ανεπάρκειας των παραγόντων πήξεως σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.2).
- *Θεραπεία επιπολής φλεβικής θρόμβωσης* - Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για τη χρήση του fondaparinux στη θεραπεία της επιπολής φλεβικής θρόμβωσης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Συνεπώς, δεν συνιστάται η χρήση του fondaparinux στους ασθενείς αυτούς (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ασθενείς με Ηπαρινο-Εξαρτώμενη Θρομβοκυτοπενία

Το fondaparinux θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό θρομβοκυτοπενίας από ηπαρίνη. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του fondaparinux δεν έχει μελετηθεί συστηματικά στην θρομβοκυτοπενία από ηπαρίνη τύπου II. Το fondaparinux δεν δεσμεύεται στον αιμοπεταλιακό παράγοντα 4 και δεν παρουσιάζει συνήθως διασταυρούμενη αντίδραση με τον ορό ασθενών με Ηπαρινο-Εξαρτώμενη Θρομβοκυτοπενία (HIT) τύπου II. Ωστόσο έχουν ληφθεί σπάνιες αυθόρμητες αναφορές για HIT σε ασθενείς που ελάμβαναν fondaparinux.

Αλλεργία στο λάτεξ

Το προστατευτικό της βελόνας της προγεμισμένης σύριγγας μπορεί να περιέχει ξηρό φυσικό ελαστικό από λάτεξ το οποίο δυνητικά μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις σε άτομα με ευαισθησία στο λάτεξ.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ο κίνδυνος αιμορραγίας μπορεί να επιδεινωθεί μετά από συγχορήγηση του fondaparinux με άλλους φαρμακευτικούς παράγοντες που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αντιπηκτικά που χορηγούνται από το στόμα (βαρφαρίνη), αναστολείς των αιμοπεταλίων (ακετυλοσαλικυλικό οξύ), μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (πιροξικάμη) και η διγοξίνη δεν επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική του fondaparinux. Η δόση του fondaparinux (10 mg) στις μελέτες αλληλεπίδρασης ήταν μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη δόση για τις παρούσες ενδείξεις. Το fondaparinux δεν επηρεάζει την δραστηριότητα INR της βαρφαρίνης, ούτε το χρόνο αιμορραγίας κατά τη θεραπεία με ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή με πιροξικάμη, ούτε τη φαρμακοκινητική της διγοξίνης σε σταθερή κατάσταση.

Συμπληρωματική αγωγή με άλλο αντιπηκτικό φαρμακευτικό προϊόν

Εάν πρόκειται να αρχίσει συμπληρωματική αγωγή με ηπαρίνη ή Ηπαρίνη Χαμηλού Μοριακού Βάρους, η πρώτη ένεση θα πρέπει, ως γενικός κανόνας, να γίνεται μία μέρα μετά την τελευταία ένεση fondaparinux.

Εάν απαιτείται να ακολουθήσει αγωγή με ανταγωνιστή της βιταμίνης K, η αγωγή με fondaparinux θα πρέπει να συνεχιστεί μέχρι να επιτευχθούν οι ζητούμενες τιμές INR.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του fondaparinux σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε πειραματόζωα είναι ανεπαρκείς όσον αφορά την επίδραση στην εγκυμοσύνη, την ανάπτυξη του εμβρύου, τον τοκετό και τη μεταγεννητική ανάπτυξη λόγω περιορισμένης έκθεσης. Το fondaparinux δεν θα πρέπει να συνταγογραφείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν είναι απολύτως απαραίτητο.

Γαλουχία

Το fondaparinux εκκρίνεται στο γάλα των ποντικών αλλά δεν είναι γνωστό εάν εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Ο θηλασμός δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με fondaparinux. Παρόλα αυτά, η απορρόφηση από του στόματος από ένα παιδί, δεν είναι πιθανή.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την επίδραση του fondaparinux στην ανθρώπινη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν δείχνουν κάποια επίδραση στη γονιμότητα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με την επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι συχνότερα αναφερθείσες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες με το fondaparinux είναι αιμορραγικές επιπλοκές (σε διάφορα σημεία συμπεριλαμβανομένων σπάνιων περιπτώσεων ενδοκρανιακών/ενδοεγκεφαλικών και οπισθοπεριτοναϊκών αιμορραγιών) και αναιμία. Το fondaparinux θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η ασφάλεια του fondaparinux αξιολογήθηκε σε:

- 3.595 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μείζονα ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση των κάτω άκρων και έλαβαν αγωγή για διάστημα μέχρι 9 ημέρες (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml και Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 327 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επέμβαση κατάγματος ισχίου και έλαβαν αγωγή για διάστημα 3 εβδομάδων μετά την αρχική προληπτική αγωγή μιας εβδομάδας (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml και Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 1.407 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση κοιλίας και έλαβαν αγωγή για διάστημα έως και 9 ημερών (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml και Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 425 παθολογικούς (μη χειρουργικούς) ασθενείς που αντιμετωπίζουν κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολικών επιπλοκών και είναι υπό αγωγή για διάστημα μέχρι 14 ημέρες (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml και Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 10.057 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ACS) με ασταθή στηθάγχη ή έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST (UA/NSTEMI) (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 6.036 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για οξύ στεφανιαίο σύνδρομο με έμφραγμα μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST (STEMI) (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 2.517 ασθενείς που έλαβαν αγωγή για φλεβική θρομβοεμβολή με fondaparinux για μέσο διάστημα 7 ημερών (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml και Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες θα πρέπει να ερμηνεύονται στα πλαίσια των ενδείξεων της χειρουργικής επέμβασης και της ιατρικής. Το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν στο πρόγραμμα των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων είναι όμοιο με τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο που εντοπίστηκαν στην προφύλαξη έναντι ΦΘΕ.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται στη συνέχεια κατά κατηγορία/οργανικό σύστημα και κατά συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Κατηγορία/οργανικό σύστημα κατά MedDRA	συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			μετεγχειρητικές λοιμώξεις χειρουργικού τραύματος
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	αναιμία, μετεγχειρητική αιμορραγία, μητρορραγία*, αιμόπτυση, αιματοουρία, αιμάτωμα, ουλορραγία, πορφύρα, επίσταξη, αιμορραγία γαστρεντερικού, αίμαρθρο*, οφθαλμική αιμορραγία*, εκχυμώσεις*	θρομβοκυττοπενία, θρομβοκυτταραιμία, διαταραχές αιμοπεταλίων, διαταραχές πήξης	οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία*, ηπατική, ενδοκρανιακή/ ενδοεγκεφαλική αιμορραγία*

Κατηγορία/οργανικό σύστημα/κατά MedDRA	συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			αλλεργική αντίδραση (συμπεριλαμβανομένων πολύ σπάνιων αναφορών για αγγειοοίδημα, αναφυλακτοειδή/ αναφυλακτική αντίδραση)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			υποκαλιαιμία, αύξηση του μη-πρωτεϊνικού αζώτου (N _{pr}) ^{1*}
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		κεφαλαλγία	αγχώδης διαταραχή, σύγχυση, ζάλη, υπνηλία, ίλιγγος
Αγγειακές διαταραχές			υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		δύσπνοια	βήχας
Διαταραχές του γαστρεντερικού		ναυτία, έμετος	κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, γαστρίτιδα, δυσκοιλιότητα, διάρροια
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, αύξηση ηπατικών ενζύμων	χολερυθριναιμία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		ερυθματώδες εξάνθημα, κνησμός	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		οίδημα, περιφερικό οίδημα, πόνος, πυρετός, πόνος στο στήθος, εκκρίσεις των τραυμάτων	αντίδραση στο σημείο της ένεσης, άλγος κάτω άκρων, κόπωση, εξάψεις, συγκοπικό επεισόδιο, ερυθρότητα προσώπου, οίδημα γεννητικών οργάνων

⁽¹⁾ N_{pr} σημαίνει μη πρωτεϊνικό άζωτο, όπως ουρία, ουρικό οξύ, αμινοξύ κ.λπ.

* Ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν σε υψηλότερες δόσεις των 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml και 10 mg/0,8 ml.

Arixta 2,5 mg/0,5 ml

Η αιμορραγία ήταν μία συχνά αναφερθείσα ανεπιθύμητη ενέργεια σε ασθενείς με UA/NSTEMI και STEMI. Η επίπτωση της αιμορραγίας που αξιολογήθηκε ως μείζων ήταν 2,1% (fondaparinux) έναντι 4,1% (ενοξαπαρίνη) μέχρι και την ημέρα 9 στη μελέτη φάσης III σε UA/NSTEMI και η επίπτωση της αιμορραγίας που αξιολογήθηκε ως σοβαρή κατά τα τροποποιημένα κριτήρια TIMI ήταν 1,1% (fondaparinux) έναντι 1,4% (ομάδα ελέγχου [UFH/εικονικό φάρμακο]) έως και την Ημέρα 9 στη μελέτη φάσης III σε STEMI.

Στη μελέτη φάσης III σε UA/NSTEMI, οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες εκτός της αιμορραγίας (που αναφέρθηκαν σε ποσοστό τουλάχιστον 1% των ασθενών που έλαβαν fondaparinux), ήταν η κεφαλαλγία, το θωρακικό άλγος και η κοιλιακή μαρμαρυγή.

Στη μελέτη φάσης III σε ασθενείς με STEMI, οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες εκτός της αιμορραγίας (που αναφέρθηκαν σε ποσοστό τουλάχιστον 1% των ασθενών που έλαβαν fondaparinux) ήταν η κοιλιακή μαρμαρυγή, η πυρεξία, το θωρακικό άλγος, η κεφαλαλγία, η κοιλιακή ταχυκαρδία, ο έμετος και η υπόταση.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040337

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>, <http://www.kitrinikarta.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Δοσολογία fondaparinux μεγαλύτερη του συνιστώμενου δοσολογικού σχήματος, μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του κινδύνου αιμορραγίας. Δεν υπάρχει κανένα γνωστό αντίδοτο του fondaparinux.

Υπερδοσολογία συσχετιζόμενη με αιμορραγικές επιπλοκές θα πρέπει να οδηγήσει σε διακοπή της θεραπείας και έρευνα της αρχικής αιτιολογίας. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η έναρξη της κατάλληλης θεραπευτικής αντιμετώπισης, όπως χειρουργική αιμόσταση, αντικατάσταση αίματος, μετάγγιση νωπού πλάσματος ή πλάσμαφαίρεση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιθρομβωτικοί παράγοντες

Κωδικός ATC: B01AX05

Φαρμακοδυναμική δράση

Το fondaparinux είναι ένας συνθετικός και εκλεκτικός αναστολέας του ενεργοποιημένου Παράγοντα X (Xa). Η αντιθρομβωτική δράση του fondaparinux είναι αποτέλεσμα της εκλεκτικής αναστολής του Παράγοντα Xa μέσω της αντιθρομβίνης III (ATIII). Με την εκλεκτική δέσμευσή του στην ATIII, το fondaparinux ενισχύει (κατά 300 περίπου φορές) την ενδογενή αναστολή που ασκεί η ATIII στον Παράγοντα Xa. Η αδρανοποίηση του Παράγοντα Xa αναστέλλει τον καταρράκτη της πήξης του αίματος με αποτέλεσμα το μη σχηματισμό θρομβίνης και τη δημιουργία θρόμβου. Το fondaparinux

δεν απενεργοποιεί τη θρομβίνη (ενεργοποιημένος Παράγοντας II) και δεν επιδρά στα αιμοπετάλια.

Στο δοσολογικό σχήμα των 2,5 mg, το fondaparinux δεν επηρεάζει τις συνήθεις εργαστηριακές δοκιμασίες της πήξεως, όπως το χρόνο ενεργής θρομβοπλαστίνης (aPTT), το χρόνο ενεργής πήξης (ACT) ή το χρόνο προθρομβίνης (PT)/INR, στο πλάσμα ούτε το χρόνο αιμορραγίας, ή την ινωδολυτική δραστηριότητα.

Το fondaparinux δεν προκαλεί συνήθως διασταυρούμενη αντίδραση με τον ορό ασθενών με ηπαρινο-εξαρτώμενη θρομβοκυτοπενία (HIT). Ωστόσο, έχουν ληφθεί σπάνιες αυθόρμητες αναφορές HIT σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με fondaparinux. Ωστόσο, έχουν ληφθεί σπάνιες αυθόρμητες αναφορές για επιμήκυνση του aPTT.

Κλινικές μελέτες

Πρόληψη Φλεβικών Θρομβοεμβολικών Επεισοδίων (ΦΘΕ) σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μείζονα ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση των κάτω άκρων και έλαβαν αγωγή για διάστημα μέχρι 9 ημέρες

Το πρόγραμμα κλινικών μελετών του fondaparinux σχεδιάστηκε για να δείξει την αποτελεσματικότητα του fondaparinux στην πρόληψη των φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων (ΦΘΕ), δηλαδή στην εγγύς και περιφερική εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και στην πνευμονική εμβολή, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μείζονα ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση των κάτω άκρων όπως κάταγμα και ολική αρθροπλαστική γόνατος ή ισχίου. Μελετήθηκαν περισσότεροι από 8.000 ασθενείς (κάταγμα ισχίου – 1.711, αντικατάσταση του ισχίου – 5.829, ολική αρθροπλαστική γόνατος – 1.367) σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες φάσης II και φάσης III. Το fondaparinux 2,5 mg χορηγούμενο μία φορά την ημέρα, ξεκινώντας 6-8 ώρες μετά την επέμβαση, συγκρίθηκε με την ενοξαπαρίνη 40 mg, μία φορά την ημέρα, ξεκινώντας 12 ώρες πριν την επέμβαση ή 30 mg δύο φορές την ημέρα, ξεκινώντας 12-24 ώρες μετά την επέμβαση.

Στη συνολική ανάλυση αυτών των μελετών, το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα του fondaparinux έναντι της ενοξαπαρίνης συσχετίστηκε με μία σημαντική μείωση (54% [95% CI, 44%, 63%]) του ποσοστού των ΦΘΕ που αξιολογήθηκαν μέχρι την ημέρα 11 μετά την επέμβαση, ανεξάρτητα από το είδος της επέμβασης που γίνεται. Το τελικό σημείο αξιολόγησης στην πλειοψηφία των επεισοδίων διαγνώστηκε από μία προγραμματισμένη ανιούσα φλεβογραφία και αποτελείτο κυρίως από περιφερική εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, αν και η συχνότητα εμφάνισης της εγγύς εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης μειώθηκε επίσης σημαντικά. Η συχνότητα εμφάνισης συμπτωματικού ΦΘΕ, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονικής εμβολής δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων υπό αγωγή.

Στις συγκριτικές μελέτες με ενοξαπαρίνη 40 mg μία φορά την ημέρα, με έναρξη 12 ώρες πριν την επέμβαση, παρατηρήθηκε ολική αιμορραγία σε 2,8% των ασθενών υπό αγωγή με τη συνιστώμενη δόση fondaparinux, σε σύγκριση με ποσοστό 2,6% στην ομάδα της ενοξαπαρίνης.

Πρόληψη Φλεβικών Θρομβοεμβολικών Επεισοδίων (ΦΘΕ) σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επέμβαση κατάγματος ισχίου και έλαβαν αγωγή για διάστημα μέχρι 24 ημέρες μετά την αρχική προληπτική αγωγή μιας εβδομάδας

Σε μία τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή κλινική μελέτη, σε 737 ασθενείς χορηγήθηκε fondaparinux 2,5 mg μία φορά την ημέρα για 7 +/-1 ημέρες μετά από επέμβαση κατάγματος ισχίου. Στο τέλος αυτού του διαστήματος, 656 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λαμβάνουν fondaparinux 2,5 mg μία φορά την ημέρα ή εικονικό φάρμακο για ένα επιπλέον διάστημα 21 +/-2 ημέρες. Το fondaparinux παρουσίασε μία σημαντική μείωση στο συνολικό ποσοστό ΦΘΕ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο [3 ασθενείς (1,4%) έναντι 77 ασθενών (35%), αντίστοιχα]. Στην πλειοψηφία (70/80) των αναφερθέντων ΦΘΕ η διάγνωση της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης έγινε με ανιούσα φλεβογραφία σε ασυμπτωματικούς ασθενείς. Το fondaparinux παρουσίασε επίσης μία σημαντική μείωση στο ποσοστό συμπτωματικών ΦΘΕ (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και/ή πνευμονική εμβολή) [1 (0,3%) έναντι 9 (2,7%) ασθενείς, αντίστοιχα] συμπεριλαμβανομένων δύο θανατηφόρων πνευμονικών εμβολών που αναφέρθηκαν στην ομάδα με εικονικό φάρμακο. Μείζονες αιμορραγίες, όλες στις χειρουργικές τομές και καμία θανατηφόρος, παρατηρήθηκαν σε 8 ασθενείς (2,4%) υπό αγωγή με

fondaparinux 2,5 mg σε σύγκριση με 2 (0,6%) με εικονικό φάρμακο.

Πρόληψη Φλεβικών Θρομβοεμβολικών Επεισοδίων (ΦΘΕ) σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση κοιλίας και κρίνονται υψηλού κινδύνου για θρομβοεμβολικές επιπλοκές όπως ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση καρκίνου κοιλίας

Σε μία διπλή τυφλή κλινική μελέτη, 2.927 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν είτε σε fondaparinux 2,5mg μία φορά ημερησίως είτε σε δαλτεπαρίνη 5.000 IU μία φορά ημερησίως, με μία ένεση 2.500 IU προεγχειρητικά και την πρώτη ένεση 2.500 IU μετεγχειρητικά, για 7±2 ημέρες. Οι κυριότερες επεμβάσεις ήταν παχέος εντέρου/ορθού, στομάχου, ήπατος, χολοκυστεκτομή ή άλλη επέμβαση χοληφόρων. Εξήντα εννέα τις εκατό των ασθενών υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση για καρκίνο. Ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ουρολογική (εκτός από τους νεφρούς) ή γυναικολογική επέμβαση, λαπαροσκοπική επέμβαση, ή αγγειακή επέμβαση δεν συμπεριελήφθηκαν στη μελέτη.

Σε αυτή τη μελέτη η επίπτωση των συνολικών ΦΘΕ ήταν 4,6% 47/1027 με το fondaparinux έναντι 6,1% (62/1021) με τη δαλτεπαρίνη: μείωση σχετικού κινδύνου [95%CI] = -25,8% [-49,7%, 9,5%]. Η διαφορά ως προς την επίπτωση των συνολικών ΦΘΕ μεταξύ των ομάδων θεραπείας η οποία δεν ήταν στατιστικά σημαντική, οφείλετο κυρίως στη μείωση της ασυμπτωματικής περιφερικής εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ). Η συχνότητα συμπτωματικής ΕΒΦΘ ήταν παρόμοια μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων: 6 ασθενείς (0,4%) στην ομάδα του fondaparinux έναντι 5 ασθενών (0,3%) στην ομάδα της δαλτεπαρίνης. Στη μεγάλη υποομάδα των ασθενών που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση καρκίνου (69% του πληθυσμού ασθενών) η συχνότητα ΦΘΕ ήταν 4,7% στην ομάδα του fondaparinux έναντι 7,7% στην ομάδα της δαλτεπαρίνης.

Μείζων αιμορραγία παρατηρήθηκε στο 3,4% των ασθενών στην ομάδα του fondaparinux και στο 2,4% της ομάδας της δαλτεπαρίνης.

Πρόληψη Φλεβικών Θρομβοεμβολικών Επεισοδίων (ΦΘΕ) σε παθολογικούς (μη χειρουργικούς) ασθενείς που παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολικών επιπλοκών λόγω περιορισμένης κινητικότητας κατά την οξεία φάση της ασθένειας

Σε μία τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή κλινική μελέτη, σε 839 ασθενείς χορηγήθηκε fondaparinux 2,5 mg μία φορά την ημέρα ή εικονικό φάρμακο, για 6 - 14 ημέρες. Στη μελέτη αυτή συμπεριλήφθηκαν παθολογικοί (μη χειρουργικοί) ασθενείς με οξεία νόσο, ηλικίας ≥ 60 ετών, που αναμενόταν να χρειαστούν κατάκλιση για τουλάχιστον 4 ημέρες και παραμονή σε νοσοκομείο για συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια NYHA κατηγορίας III/IV και/ή οξεία αναπνευστική ασθένεια και/ή οξεία λοιμώδη ή φλεγμονώδη ασθένεια. Το fondaparinux μείωσε σημαντικά το συνολικό ποσοστό ΦΘΕ σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο [18 ασθενείς (5,6%) έναντι 34 ασθενών (10,5%), αντίστοιχα]. Η πλειοψηφία των περιστατικών ήταν ασυμπτωματικοί με άπω εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση. Επίσης το fondaparinux ελάττωσε σημαντικά το ποσοστό των διαγνωσμένων θανατηφόρων πνευμονικών εμβολών [0 ασθενείς (0,0%) έναντι 5 ασθενών (1,2%), αντίστοιχα]. Μείζονες αιμορραγίες παρατηρήθηκαν σε 1 ασθενή (0,2%) σε κάθε ομάδα.

Θεραπεία της ασταθούς στηθάγχης ή του εμφράγματος του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST (UA/NSTEMI)

Η OASIS 5 ήταν μία διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη μη κατωτερότητας με fondaparinux 2,5 mg χορηγούμενο υποδορίως μία φορά την ημέρα έναντι ενοξαπαρίνης 1 mg/kg χορηγούμενης υποδορίως δύο φορές την ημέρα σε 20.000 περίπου ασθενείς με UA/NSTEMI. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν την κλασσική φαρμακευτική θεραπεία για UA/NSTEMI, ενώ το 34% των ασθενών υπεβλήθησαν σε PCI και το 9% σε CABG. Η μέση διάρκεια θεραπείας ήταν 5,5 ημέρες στην ομάδα του fondaparinux και 5,2 ημέρες στην ομάδα της ενοξαπαρίνης. Εάν διεξαγόταν PCI, οι ασθενείς ελάμβαναν ως συμπληρωματική θεραπεία είτε ενδοφλέβιο fondaparinux (ασθενείς ομάδας fondaparinux) είτε UFH προσαρμοσμένη στο βάρος (ασθενείς ομάδας ενοξαπαρίνης), ανάλογα με το χρόνο της τελευταίας υποδόριας δόσης και το αν προγραμματιζόταν χορήγηση αναστολέα GP IIb/IIIa. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 67 έτη και περίπου το 60% ήταν τουλάχιστον 65 ετών. Το 40% και το 17% περίπου των ασθενών είχε ήπια (κάθαρση κρεατινίνης ≥50 έως <80 ml/min) ή μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης ≥30 έως <50 ml/min) νεφρική ανεπάρκεια, αντίστοιχα.

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν ο συνδυασμός θανάτου, εμφράγματος του μυοκαρδίου (MI) και

ανθεκτικής ισχαιμίας (RI) εντός 9 ημερών από την τυχαιοποίηση. Από τους ασθενείς της ομάδας του fondaparinux, 5,8% εμφάνισαν κάποιο συμβάν έως την Ημέρα 9 έναντι 5,7% για τους ασθενείς που έλαβαν ενοξαπαρίνη (αναλογία κινδύνου 1,01, 95% CI, 0,90, 1,13, τιμή p μονόπλευρου ελέγχου μη κατωτερότητας = 0,003).

Έως την Ημέρα 30, η επίπτωση θνησιμότητας από όλες τις αιτίες μειώθηκε σημαντικά από 3,5 % στην ομάδα της ενοξαπαρίνης σε 2,9% στην ομάδα του fondaparinux (αναλογία κινδύνου 0,83, 95% CI, 0,71, 0,97, p = 0,02). Η επίδραση στην επίπτωση επί των ΜΙ και RI δεν ήταν στατιστικά σημαντική μεταξύ των ομάδων fondaparinux και ενοξαπαρίνης.

Την Ημέρα 9, η επίπτωση μείζονος αιμορραγίας στην ομάδα του fondaparinux και της ενοξαπαρίνης ήταν 2,1% και 4,1%, αντίστοιχα (αναλογία κινδύνου 0,52, 95% CI, 0,44, 0,61, p < 0,001).

Τα ευρήματα αποτελεσματικότητας και τα αποτελέσματα στη μείζονα αιμορραγία ήταν σταθερά μεταξύ των προκαθορισμένων υποομάδων όπως ηλικιωμένοι ασθενείς, ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, είδος συγχρησιμοποιούμενων αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων (ασπιρίνη, θειανοπυριδίνες ή αναστολείς GP IIb/IIIa).

Στην υποομάδα των ασθενών που έλαβαν fondaparinux ή ενοξαπαρίνη οι οποίοι υποβλήθηκαν σε PCI, 8,8% και 8,2% αντίστοιχα, εμφάνισαν θάνατο/ΜΙ/RI εντός 9 ημερών από την τυχαιοποίηση (αναλογία κινδύνου 1,08, 95% CI, 0,92, 1,27). Σε αυτή την υποομάδα η επίπτωση μείζονος αιμορραγίας με fondaparinux και ενοξαπαρίνη την Ημέρα 9 ήταν 2,2% και 5,0%, αντίστοιχα (αναλογία κινδύνου 0,43, 95% CI, 0,33, 0,57). Στα άτομα που υποβάλλονται σε PCI η συχνότητα εμφάνισης της διαγνωσμένης θρόμβωσης του οδηγού καθετήρα ήταν 1,0% vs. 0,3% στο fondaparinux vs των ατόμων της ομάδας ενοξαπαρίνης αντίστοιχα.

Θεραπεία της ασταθούς στηθάγχης (UA) ή του εμφράγματος του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST (NSTEMI) σε ασθενείς που υποβλήθηκαν ακολούθως σε PCI με συμπληρωματική UFH

Σε μία μελέτη σε 3.235 ασθενείς υψηλού κινδύνου με UA/NSTEMI προγραμματισμένοι για στεφανιογραφία που έλαβαν ανοικτά fondaparinux (OASIS 8/FUTURA), οι 2.026 ασθενείς με ένδειξη για PCI τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ένα από δύο διπλά τυφλά δοσολογικά σχήματα συμπληρωματικής UFH. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν fondaparinux 2,5 mg υποδόρια, άπαξ ημερησίως για έως και 8 ημέρες ή μέχρι την έξοδο από το νοσοκομείο. Οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς έλαβαν είτε “χαμηλής δόσης” σχήμα UFH (δόση 50 U/kg ανεξάρτητα της προγραμματισμένης χρήσης GPIIb/IIIa, μη καθοδηγούμενη από τον ACT) είτε “συνήθους δόσης” σχήμα UFH (για μη προγραμματισμένη χρήση GPIIb/IIIa, δόση 85 U/kg, μη καθοδηγούμενη από τον ACT, για προγραμματισμένη χρήση GPIIb/IIIa, δόση 60 U/kg, καθοδηγούμενη από τον ACT) αμέσως πριν την έναρξη της PCI.

Τα αρχικά χαρακτηριστικά και η διάρκεια θεραπείας με fondaparinux ήταν συγκρίσιμα και στις δύο ομάδες UFH. Στα άτομα που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν σχήμα “συνήθους δόσης UFH” ή “χαμηλής δόσης UFH” η μέση δόση UFH ήταν 85 U/kg και 50 U/kg, αντίστοιχα.

Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν ο συνδυασμός περιεπεμβατικής (ορίστηκε από το χρόνο της τυχαιοποίησης έως 48 ώρες μετά την PCI) μείζονος ή ελάσσονος αιμορραγίας, ή μειζόνων επιπλοκών στην περιοχή της αγγειακής πρόσβασης.

Αποτελέσματα	Συχνότητα εμφάνισης		Odds Ratio ¹ (95%CI)	Τιμή p
	Χαμηλή Δόση UFH N = 1024	Συνήθης Δόση UFH N = 1002		
Πρωτεύοντα Περιοπεμβατική μείζων ή ελάσσων αιμορραγία, ή μείζονες επιπλοκές στην περιοχή της αγγειακής πρόσβασης	4,7%	5,8%	0,80 (0,54, 1,19)	0,267
Δευτερεύοντα Περιοπεμβατική μείζων αιμορραγία	1,4%	1,2%	1,14 (0,53, 2,49)	0,734
Περιοπεμβατική ελάσσων αιμορραγία	0,7%	1,7%	0,40 (0,16, 0,97)	0,042
Μείζονες επιπλοκές στην περιοχή της αγγειακής πρόσβασης	3,2%	4,3%	0,74 (0,47, 1,18)	0,207
Περιοπεμβατική μείζων αιμορραγία ή θάνατος, MI ή TVR την Ημέρα 30	5,8%	3,9%	1,51 (1,0, 2,28)	0,051
Θάνατος, MI ή TVR την Ημέρα 30	4,5%	2,9%	1,58 (0,98, 2,53)	0,059

1: Odds ratio: Χαμηλή Δόση/Συνήθης Δόση

Σημείωση: MI – έμφραγμα μυοκαρδίου. TVR – επαναγγείωση αγγείου στόχου

Οι συχνότητες εμφάνισης της διαγνωσμένης θρόμβωσης του οδηγού καθετήρα ήταν 0,1% (1/1002) και 0,5% (5/1024), σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε “συνήθη δόση” και “χαμηλή δόση” UFH αντίστοιχα κατά τη διάρκεια της PCI.

Τέσσερις (0,3%) μη τυχαιοποιημένοι ασθενείς παρουσίασαν θρόμβωση του καθετήρα κατά τη διάρκεια στεφανιογραφίας. Δώδεκα (0,37%) τυχαιοποιημένοι ασθενείς παρουσίασαν θρόμβωση στο αρτηριακό θηκάρι, εκ των οποίων 7 αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια στεφανιογραφίας και 5 αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια της PCI.

Θεραπεία του εμφράγματος του μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST (STEMI)

Η OASIS 6 ήταν μία διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη που αξιολόγησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του fondaparinux 2,5 mg μία φορά την ημέρα, έναντι της συνήθους θεραπείας (εικονικό φάρμακο (47%) ή UFH (53%) σε περίπου 12.000 ασθενείς με STEMI. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν την συνήθη θεραπεία για STEMI, περιλαμβανομένων της πρωτογενούς PCI (31%), των θρομβολυτικών (45%) ή της μη επαναιμάτωσης (24%). Από τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με θρομβολυτικό, 84% έλαβαν έναν παράγοντα μη ειδικό για την ινική (κατά κύριο λόγο στρεπτοκινάση). Η μέση διάρκεια θεραπείας ήταν 6,2 ημέρες υπό fondaparinux. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 61 έτη και περίπου το 40% ήταν τουλάχιστον 65 ετών. Το 40% και το 14% περίπου των ασθενών είχε ήπια (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 50 με < 80 ml/min) ή μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 30 με < 50 ml/min) νεφρική ανεπάρκεια, αντίστοιχα.

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν ο συνδυασμός θανάτου και επανεμφράγματος εντός 30 ημερών από την τυχαιοποίηση. Η επίπτωση θανάτου/επανεμφράγματος την Ημέρα 30 μειώθηκε σημαντικά από 11,1% για την ομάδα ελέγχου σε 9,7% για την ομάδα του fondaparinux (αναλογία κινδύνου 0,86, 95% CI, 0,77, 0,96, $p = 0,008$). Στην προκαθορισμένη ομάδα που σύγκρινε το fondaparinux με εικονικό φάρμακο (δηλαδή ασθενείς που έλαβαν θρομβολυτικά μη ειδικά για την ινική (77,3%), δεν έλαβαν θεραπεία επαναιμάτωσης (22%), έλαβαν θρομβολυτικά ειδικά για την ινική (0,3%), υποβλήθηκαν σε πρωτογενή PCI (0,4%), η επίπτωση θανάτου/επανεμφράγματος την Ημέρα 30 μειώθηκε σημαντικά από 14,0% στο εικονικό φάρμακο σε 11,3% (αναλογία κινδύνου 0,80, 95% CI, 0,69, 0,93, $p = 0,003$). Στην προκαθορισμένη ομάδα που σύγκρινε το fondaparinux με την UFH (ασθενείς που υποβλήθηκαν σε πρωτογενή PCI (58,5%), έλαβαν θρομβολυτικά ειδικά για την ινική (13%), έλαβαν θρομβολυτικά μη ειδικά για την ινική (2,6%) και δεν έλαβαν θεραπεία επαναιμάτωσης (25,9%), η επίδραση του fondaparinux και της UFH στην επίπτωση θανάτου/επανεμφράγματος την Ημέρα 30 δεν ήταν στατιστικά σημαντική 8,3% έναντι 8,7% αντίστοιχα (αναλογία κινδύνου 0,94, 95% CI, 0,79, 1,11 $p = 0,460$). Ωστόσο, σε αυτή την ομάδα στην υποομάδα των ασθενών που είχε ένδειξη να λάβει θρομβόλυση ή να μη λάβει θεραπεία

επαναιμάτωσης (δηλαδή ασθενείς που δεν υπεβλήθησαν σε πρωτογενή PCI), η επίπτωση θανάτου/επανεμφράγματος την Ημέρα 30 μειώθηκε σημαντικά από 14,3% στη UFH σε 11,5% με το fondaparinux (αναλογία κινδύνου 0,79, 95% CI, 0,64, 0,98, $p = 0,03$).

Η επίπτωση θνησιμότητας από όλες τις αιτίες την Ημέρα 30 επίσης μειώθηκε σημαντικά από 8,9% για την ομάδα ελέγχου σε 7,8% για την ομάδα του fondaparinux (αναλογία κινδύνου 0,87, 95% CI, 0,77, 0,98, $p = 0,02$). Η διαφορά στη θνησιμότητα ήταν στατιστικά σημαντική στην ομάδα I (σύγκριση με εικονικό φάρμακο) αλλά όχι στην ομάδα II (σύγκριση με UFH). Το όφελος ως προς τη θνησιμότητα που έδειξε η ομάδα του fondaparinux διατηρήθηκε μέχρι το τέλος της παρακολούθησης, την Ημέρα 180.

Στους ασθενείς στους οποίους έγινε επαναγγείωση με θρομβολυτικό, το fondaparinux μείωσε σημαντικά την επίπτωση θανάτου/επανεμφράγματος την Ημέρα 30 από 13,6% για την ομάδα ελέγχου σε 10,9% (αναλογία κινδύνου 0,79, 95% CI, 0,68, 0,93, $p = 0,003$). Στους ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν αρχικά σε επαναιμάτωση, η επίπτωση θανάτου/επανεμφράγματος την Ημέρα 30 μειώθηκε σημαντικά από 15% για την ομάδα ελέγχου σε 12,1% για την ομάδα του fondaparinux (αναλογία κινδύνου 0,79, 95% CI, 0,65, 0,97, $p = 0,023$). Στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε πρωτογενή PCI η επίπτωση θανάτου/επανεμφράγματος κατά την Ημέρα 30 δεν ήταν στατιστικά σημαντική μεταξύ των δύο ομάδων [6,0% στην ομάδα του fondaparinux έναντι 4,8% στην ομάδα ελέγχου; αναλογία κινδύνου 1,26, 95% CI, 0,96, 1,66].

Έως την Ημέρα 9, 1,1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με fondaparinux και 1,4% των ασθενών της ομάδας ελέγχου παρουσίασαν σοβαρή αιμορραγία. Σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε θρομβολυτικό, σοβαρή αιμορραγία εμφανίστηκε στο 1,3% των ασθενών που έλαβαν fondaparinux και στο 2,0% της ομάδας ελέγχου. Σε ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν αρχικά σε επαναιμάτωση, η επίπτωση σοβαρής αιμορραγίας ήταν 1,2% για το fondaparinux έναντι 1,5% για την ομάδα ελέγχου. Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε πρωτογενή PCI, η επίπτωση σοβαρής αιμορραγίας ήταν 1,0% για το fondaparinux και 0,4% για την ομάδα ελέγχου.

Στα άτομα που υποβάλλονται σε πρωτογενή PCI, η συχνότητα εμφάνισης της διαγνωσμένης θρόμβωσης του οδηγού καθετήρα ήταν 1,2% vs 0% στο fondaparinux vs των ατόμων της ομάδας ελέγχου αντίστοιχα

Τα ευρήματα αποτελεσματικότητας και τα αποτελέσματα στη σοβαρή αιμορραγία ήταν σταθερά μεταξύ των προκαθορισμένων υποομάδων όπως ηλικιωμένοι ασθενείς, ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, είδος συγχωρηγούμενων αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων (ασπιρίνη, θειενοπυριδίνες).

Θεραπεία ασθενών με οξεία συμπτωματική αυτόματη επιπολής φλεβική θρόμβωση χωρίς συνυπάρχουσα εν τω βάθει θλαβική θρόμβωση (ΕΒΦΘ)

Μία τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, κλινική μελέτη (CALISTO) συμπεριέλαβε 3.002 ασθενείς με οξεία συμπτωματική μεμονωμένη, αυτόματη επιπολής φλεβική θρόμβωση των κάτω άκρων, μήκους τουλάχιστον 5 cm, επιβεβαιωμένη με υπερηχογραφία συμπίεσης. Δεν περιελήφθησαν ασθενείς οι οποίοι είχαν συνυπάρχουσα ΕΒΦΘ ή επιπολής φλεβική θρόμβωση εντός 3 cm από τη σαφηνομηριαία συμβολή. Εξαιρέθηκαν οι ασθενείς που είχαν σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης $<30\text{ml/min}$), χαμηλό σωματικό βάρος ($<50\text{kg}$), ενεργό καρκίνο, συμπτωματική ΠΕ ή πρόσφατο ιστορικό ΕΒΦΘ/ΠΕ (<6 μήνες) ή επιπολής φλεβικής θρόμβωσης (<90 ημέρες), ή επιπολής φλεβική θρόμβωση σχετιζόμενη με σκληροθεραπεία ή ως επιπλοκή ενδοφλέβιας γραμμής, ή σε υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν fondaparinux 2,5 mg μία φορά ημερησίως ή εικονικό φάρμακο για 45 ημέρες επιπρόσθετα των ελαστικών καλτσών, αναλγητικών και/ή τοπικών ΜΣΑΦ αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Η παρακολούθηση συνεχίστηκε έως την Ημέρα 77. Στον πληθυσμό της μελέτης το 64% ήταν γυναίκες, η μέση ηλικία ήταν τα 58 έτη, και 4,4% είχαν κάθαρση κρεατινίνης $<50\text{ml/min}$.

Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας, ο συνδυασμός συμπτωματικής ΠΕ, συμπτωματικής ΕΒΦΘ, επέκτασης συμπτωματικής επιπολής φλεβικής θρόμβωσης, επανεμφάνισης συμπτωματικής

επιπολής φλεβικής θρόμβωσης ή θανάτου έως την Ημέρα 47, μειώθηκε σημαντικά από 5,9% σε ασθενείς με εικονικό φάρμακο σε 0,9% σε εκείνους που έλαβαν fondaparinux 2,5 mg (μείωση σχετικού κινδύνου: 85,2%, 95% CIs, 73,7% έως 91,7% [$p < 0,001$]). Η συχνότητα εμφάνισης κάθε επιμέρους θρομβοεμβολικού επεισοδίου του κύριου τελικού σημείου, μειώθηκε επίσης σημαντικά στους ασθενείς υπό fondaparinux ως ακολούθως: συμπτωματική ΠΕ [0 (0%) vs 5 (0,3%) ($p = 0,031$)], συμπτωματική ΕΒΦΘ [3 (0,2%) vs 18 (1,2%), μείωση σχετικού κινδύνου 83,4% ($p < 0,001$)], επέκταση συμπτωματικής επιπολής φλεβικής θρόμβωσης [4 (0,3%) vs 51 (3,4%), μείωση σχετικού κινδύνου 92,2% ($p < 0,001$)], επανεμφάνιση συμπτωματικής επιπολής φλεβικής θρόμβωσης [5 (0,3%) vs 24 (1,6%), μείωση σχετικού κινδύνου 79,2% ($p < 0,001$)].

Τα ποσοστά θνησιμότητας ήταν χαμηλά και παρόμοια μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων με 2 (0,1%) θανάτους στην ομάδα του fondaparinux έναντι 1 (0,1%) θανάτου στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Η αποτελεσματικότητα διατηρήθηκε έως την Ημέρα 77 και ήταν σταθερή σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με κίρσους και των ασθενών με επιπολής φλεβική θρόμβωση εντοπισμένη κάτω από το γόνατο.

Μείζων αιμορραγία κατά τη διάρκεια της θεραπείας εμφανίστηκε σε 1 (0,1%) ασθενή με fondaparinux και σε 1 (0,1%) ασθενή με εικονικό φάρμακο. Κλινικά σημαντική μη μείζων αιμορραγία εμφανίστηκε σε 5 (0,3%) ασθενείς με fondaparinux και σε 8 (0,5%) ασθενείς με εικονικό φάρμακο.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την υποδόρια χορήγηση, το fondaparinux απορροφάται πλήρως και άμεσα (απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα 100%). Μετά από εφάπαξ υποδόρια ένεση 2,5 mg fondaparinux σε νέους υγιείς εθελοντές, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (μέση $C_{max} = 0,34$ mg/l) επιτυγχάνεται 2 ώρες μετά τη δόση. Συγκεντρώσεις στο πλάσμα στο ήμισυ της μέσης τιμής του C_{max} επιτυγχάνονται 25 min μετά τη δόση.

Σε ηλικιωμένους υγιείς εθελοντές η φαρμακοκινητική του fondaparinux είναι γραμμική, όταν χορηγείται υποδορίως, στο δοσολογικό εύρος μεταξύ 2 και 8 mg. Μετά από εφάπαξ ημερήσια δόση υποδορίως, τα σταθερά επίπεδα στο πλάσμα επιτυγχάνονται μετά από 3 έως 4 ημέρες, με μία αύξηση του C_{max} και του AUC της τάξεως του 1,3.

Οι μέσες (CV%) φαρμακοκινητικές παράμετροι, σε σταθερά επίπεδα, όπως αξιολογήθηκαν μετά τη χορήγηση fondaparinux σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αρθροπλαστική ισχίου και έλαβαν fondaparinux 2,5 mg ημερησίως είναι: C_{max} (mg/l) – 0,39 (31%), T_{max} (h) – 2,8 (18%) και C_{min} (mg/l) – 0,14 (56%). Σε ασθενείς με κάταγμα ισχίου, σε συνδυασμό με τη μεγάλη τους ηλικία, οι συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης του fondaparinux στο πλάσμα είναι: C_{max} (mg/l) – 0,50 (32%), C_{min} (mg/l) – 0,19 (58%).

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής του fondaparinux είναι περιορισμένος (7 – 11 litres). *In vitro*, το fondaparinux δεσμεύεται σημαντικά και εξειδικευμένα με την πρωτεΐνη της αντιθρομβίνης με δέσμευση σε δοσο-εξαρτώμενη συγκέντρωση πλάσματος (98,6% έως 97,0% στο εύρος συγκεντρώσεων από 0,5 έως 2 mg/l). Το fondaparinux δεν δεσμεύεται σημαντικά με τις άλλες πρωτεΐνες του πλάσματος, συμπεριλαμβανομένου του αιμοπεταλιακού παράγοντα 4 (PF4).

Εφόσον το fondaparinux δεν δεσμεύεται σημαντικά με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, εκτός από την ΑΤΙΠ, δεν αναμένεται κάποια αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα λόγω εκτόπισής του από τις πρωτεϊνικές θέσεις δέσμευσης.

Βιομετατροπή

Αν και δεν έχει αξιολογηθεί πλήρως, δεν υπάρχουν στοιχεία για το μεταβολισμό του fondaparinux και ιδιαίτερα για το σχηματισμό ενεργών μεταβολιτών.

Το fondaparinux δεν αναστέλλει τη δράση του κυτοχρώματος CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ή CYP3A4) *in vitro*. Επομένως, το fondaparinux δεν αναμένεται να αλληλεπιδρά με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα *in vivo* λόγω παρεμβολής του στο μεταβολισμό μέσω κυτοχρώματος.

Απομάκρυνση

Ο χρόνος ημίσειας απέκκρισης ($t_{1/2}$) είναι περίπου 17 ώρες σε υγιή νεαρά άτομα και περίπου 21 ώρες σε υγιείς ηλικιωμένους. Το fondaparinux απεκκρίνεται σε ποσοστό 64 – 77 % από τα νεφρά, αμετάβλητο.

Ειδικές κατηγορίες ασθενών:

Παιδιά - Το fondaparinux δεν έχει μελετηθεί σε αυτό τον πληθυσμό για την πρόληψη των ΦΘΕ ή για τη θεραπεία επιπολής φλεβικής θρόμβωσης ή για οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ACS).

Ηλικιωμένοι ασθενείς - Η νεφρική λειτουργία πιθανόν μειώνεται με την πάροδο της ηλικίας και η ικανότητα απέκκρισης του fondaparinux πιθανόν να μειώνεται στους ηλικιωμένους. Σε ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών που υποβλήθηκαν σε ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση, η τιμή της κλάρωσης κρεατινίνης είναι 1,2 έως 1,4 φορές μικρότερη σε σχέση με ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών.

Νεφρική ανεπάρκεια - Σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κλάρωση κρεατινίνης > 80 ml/min), η κλάρωση κρεατινίνης είναι 1,2 έως 1,4 φορές μικρότερη σε ασθενείς με ήπια νεφρική ανεπάρκεια (κλάρωση κρεατινίνης 50 έως 80 ml/min) και κατά μέσο όρο 2 φορές χαμηλότερη σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κλάρωση κρεατινίνης 30 έως 50 ml/min). Στη σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κλάρωση κρεατινίνης <30 ml/min), η κλάρωση του πλάσματος είναι περίπου 5 φορές μικρότερη από ότι στη φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Οι συσχετιζόμενες τελικές τιμές του χρόνου ημίσειας ζωής είναι 29 ώρες σε ασθενείς με μέτρια και 72 ώρες σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια.

Φύλο - Δεν έχουν παρατηρηθεί διαφορές μεταξύ των δυο φύλων μετά την προσαρμογή ανάλογα με το σωματικό βάρος.

Φυλή - Φαρμακοκινητικές διαφορές που να οφείλονται στη φυλή δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς. Όμως, μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε Ασιάτες (Ιάπωνες), υγιείς εθελοντές, δεν αποκάλυψαν ένα διαφορετικό φαρμακοκινητικό προφίλ σε σύγκριση με Καυκάσιους, υγιείς εθελοντές. Παρομοίως, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην κλάρωση κρεατινίνης μεταξύ έγχρωμων και Καυκάσιων ασθενών που υποβλήθηκαν σε ορθοπεδική επέμβαση.

Βάρος σώματος - Η κλάρωση του fondaparinux στο πλάσμα αυξάνεται με το βάρος του σώματος (9% αύξηση ανά 10 kg).

Ηπατική ανεπάρκεια - Μετά από εφάπαξ, υποδόρια δόση fondaparinux σε άτομα με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (Child-Pugh Κατηγορία B), η συνολική (δηλαδή, δεσμευμένη και ελεύθερη) C_{max} και AUC μειώθηκαν κατά 22% και 39% αντίστοιχα, συγκριτικά με ατόμων που είχαν φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Οι μικρότερες συγκεντρώσεις πλάσματος του fondaparinux αποδόθηκαν στην μειωμένη δέσμευση από την ΑΤΙΙΙ, εξ αιτίας μειωμένων συγκεντρώσεων ΑΤΙΙΙ στο πλάσμα σε άτομα με ηπατική ανεπάρκεια, με αποτέλεσμα αυξημένη νεφρική κλάρωση του fondaparinux. Κατά συνέπεια οι συγκεντρώσεις του ελεύθερου fondaparinux αναμένεται να παραμένουν αμετάβλητες σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια και επομένως δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης με βάση την φαρμακοκινητική του.

Η φαρμακοκινητική του fondaparinux δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας. Οι μελέτες σε πειραματόζωα είναι ανεπαρκείς όσον αφορά την τοξικότητα στην αναπαραγωγή λόγω περιορισμένης έκθεσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Χλωριούχο νάτριο
Ενέσιμο ύδωρ
Υδροχλωρικό οξύ
Υδροξείδιο του νατρίου

6.2 Ασυμβατότητες

Λόγω έλλειψης μελετών συμβατότητας, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

Εάν προστεθεί fondaparinux sodium σε μικρό σάκο φυσιολογικού ορού 0,9%, ιδανικά η έγχυση πρέπει να γίνεται αμέσως, αλλά μπορεί να φυλαχτεί σε θερμοκρασία δωματίου για έως 24 ώρες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C. Μην καταψύχετε.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυαλί τύπου I (1 ml) στο οποίο προσαρμόζεται βελόνα 27 gauge x 12,7 mm και μηχανισμό τερματισμού του εμβόλου από ελαστομερές βρωμοβουτύλιο ή χλωροβουτύλιο.

Το Arixtra διατίθεται σε συσκευασίες των 2, 7, 10 και 20 προγεμισμένων συρίγγων. Υπάρχουν δύο τύποι συρίγγων:

- σύριγγα με μπλε πώμα και αυτόματο σύστημα ασφάλειας
- σύριγγα με μπλε πώμα και χειροκίνητο σύστημα ασφαλείας

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Η υποδόρια ένεση χορηγείται με τον ίδιο τρόπο όπως με την κλασσική σύριγγα. Η ενδοφλέβια χορήγηση πρέπει να γίνεται μέσω υπάρχουσας ενδοφλέβιας γραμμής είτε απευθείας είτε χρησιμοποιώντας έναν μικρό σάκο με μικρή ποσότητα (25 ή 50ml) φυσιολογικού ορού 0,9%.

Πριν τη χορήγηση τα παρεντερικά διαλύματα θα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για την ύπαρξη σωματιδίων και την αλλοίωση του χρώματος.

Οδηγίες για την αυτοχορήγηση μέσω υποδόριας ένεσης περιλαμβάνονται στο Φύλλο Οδηγιών Χρήσης.

Το σύστημα προστασίας από τη βελόνα των προγεμισμένων συρίγγων του Arixtra σχεδιάστηκε με ένα σύστημα ασφαλείας για την προστασία από τραυματισμό από το τρύπημα της βελόνας μετά την ένεση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Μαρτίου 2002
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 21 Μαρτίου 2007

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

16 Φεβρουαρίου 2024

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Arixtra 5 mg/0,4 ml ενέσιμο διάλυμα, προγεμισμένη σύριγγα.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 5 mg fondaparinux sodium σε 0,4 ml ενέσιμο διάλυμα.

Έκδοχα με γνωστές δράσεις: Περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση και επομένως είναι ουσιαστικά ελεύθερο νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.

Το διάλυμα είναι ένα διαυγές και άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο υγρό.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία ενηλίκων με οξεία εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (ΕΒΦΘ) και θεραπεία της οξείας πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) εκτός από ασθενείς αιμοδυναμικώς ασταθείς ή ασθενείς που χρειάζονται θρομβόλυση ή πνευμονική εμβολεκτομή.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του fondaparinux είναι 7,5 mg (ασθενείς με βάρος σώματος ≥ 50 , ≤ 100 kg) μία φορά την ημέρα, χορηγούμενη με υποδόρια ένεση. Για ασθενείς με βάρος σώματος < 50 kg, η συνιστώμενη δόση είναι 5 mg. Για ασθενείς με βάρος σώματος > 100 kg, η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg.

Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί για τουλάχιστον 5 ημέρες και μέχρι να καθιερωθεί επαρκής αντιπηκτική αγωγή από το στόμα (International Normalized Ratio 2 έως 3). Η έναρξη της συγχρηγούμενης από το στόμα αντιπηκτικής αγωγής θα πρέπει να γίνεται όσο το δυνατόν συντομότερα και συνήθως εντός 72 ωρών. Ο μέσος όρος διάρκειας της χορήγησης σε κλινικές μελέτες ήταν 7 ημέρες και η κλινική εμπειρία για αγωγή μεγαλύτερη των 10 ημερών είναι περιορισμένη.

Ειδικές κατηγορίες ασθενών

Ηλικιωμένοι: δε χρειάζεται προσαρμογή της δοσολογίας. Σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών, το Arixtra θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, καθώς η νεφρική λειτουργία ελαττώνεται με την ηλικία (βλέπε παράγραφο 4.4).

Νεφρική ανεπάρκεια - Το fondaparinux θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.4).

Δεν υπάρχει εμπειρία στην υπο-ομάδα των ασθενών με υψηλό σωματικό βάρος (> 100 kg) και μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 30-50 ml/min). Σε αυτή την υπο-ομάδα, μετά από την αρχική ημερήσια δόση των 10 mg, πρέπει να εξετάζεται είωση της ημερήσιας δόσης στα 7.5 mg, ανάλογα με το φαρμακοκινητικό μοντέλο (βλέπε παράγραφο 4.4).

Το fondaparinux δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) (βλέπε παράγραφο 4.3).

Ηπατική ανεπάρκεια - Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική ανεπάρκεια. Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, το fondaparinux θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή καθώς αυτή η ομάδα ασθενών δεν έχει μελετηθεί (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιά - Το fondaparinux δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 17 ετών, λόγω απουσίας στοιχείων ασφάλειας και αποτελεσματικότητας (βλέπε παραγράφους 5.1 και 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Το fondaparinux χορηγείται με υποδόρια ένεση ενώ ο ασθενής είναι σε κατάκλιση. Οι περιοχές της ένεσης θα πρέπει να εναλλάσσονται μεταξύ του αριστερού και του δεξιού προσθιοπλάγιου και αριστερού και δεξιού οπισθοπλάγιου κοιλιακού τοιχώματος. Για την αποφυγή απώλειας φαρμάκου όταν χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη σύριγγα, μην απομακρύνετε τη φυσαλίδα αέρος από τη σύριγγα πριν την ένεση. Η βελόνα πρέπει να εισέρχεται κάθετα, σε όλο της το μήκος, στη δερματική πτυχή που δημιουργείται μεταξύ του δείκτη και του αντίχειρα. Η πτυχή του δέρματος πρέπει να διατηρείται καθ' όλη τη διάρκεια της έγχυσης.

Για επιπρόσθετες οδηγίες σχετικά με τη χρήση, το χειρισμό και την απόρριψη βλέπε παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

- γνωστή υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- κλινικά σοβαρή, ενεργός αιμορραγία
- οξεία βακτηριδιακή ενδοκαρδίτιδα
- σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το fondaparinux προορίζεται για υποδόρια χρήση μόνο. Δεν θα πρέπει να χορηγείται ενδομυϊκά.

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία από τη θεραπεία με fondaparinux αιμοδυναμικώς ασταθών ασθενών και καθόλου εμπειρία σε ασθενείς που χρειάζονται θρομβόλυση, εμβολεκτομή ή τοποθέτηση φίλτρου στην κάτω κοίλη φλέβα.

Αιμορραγία

Το fondaparinux θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, όπως αυτούς με συγγενείς ή επίκτητες αιμορραγικές διαταραχές (π.χ. αριθμός αιμοπεταλίων < 50.000/mm³), ενεργό ελκώδη γαστρεντερική νόσο και πρόσφατη ενδοκρανιακή αιμορραγία ή αμέσως μετά από χειρουργικές επεμβάσεις στον εγκέφαλο, το νωτιαίο μυελό ή τους οφθαλμούς και σε ειδικές κατηγορίες ασθενών, όπως φαίνεται παρακάτω.

Όπως με τα άλλα αντιπηκτικά, το fondaparinux θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί πρόσφατα σε επέμβαση (< 3 ημέρες) και μόνο εφόσον έχει επιτευχθεί η χειρουργική αιμόσταση.

Φαρμακευτικοί παράγοντες οι οποίοι μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας δεν θα πρέπει να συγχωρηγούνται με το fondaparinux. Αυτοί οι παράγοντες συμπεριλαμβάνουν διαιροδίνη, ινωδολυτικούς παράγοντες, ανταγωνιστές των υποδοχέων της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa, ηπαρίνη, ηπαρινοειδή, ή Ηπαρίνη Χαμηλού Μοριακού Βάρους (HXMΒ). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας της ΦΘΕ, ταυτόχρονη αγωγή με ανταγωνιστές βιταμίνης Κ, πρέπει να χορηγείται σύμφωνα με τις οδηγίες της παραγράφου 4.5. Άλλα αντιαιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα (ακετυλοσαλικυλικό οξύ, διπυριδαμόλη ή σουλφινπραζόνη, τικλοπιδίνη ή κλοπιδογρέλη) και Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη

Φάρμακα θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή. Εάν η συγχορήγηση είναι απαραίτητη, απαιτείται στενή παρακολούθηση.

Νωτιαία / Επισκληρίδιος αναισθησία

Σε ασθενείς που λαμβάνουν fondaparinux για τη θεραπεία της ΦΘΕ και όχι προφυλακτικώς, σε περίπτωση χειρουργικής επέμβασης δεν πρέπει να χρησιμοποιείται νωτιαία/επισκληρίδια αναισθησία.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Τα ηλικιωμένα άτομα έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Επειδή η νεφρική λειτουργία, γενικά, ελαττώνεται με την ηλικία, οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν μειωμένη απέκκριση και αύξηση στην έκθεση στο fondaparinux (βλέπε παράγραφο 5.2). Τα ποσοστά εμφάνισης αιμορραγικών επεισοδίων σε ασθενείς που λαμβάνουν το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ ή της ΠΕ, ηλικίας < 65 ετών, 65-75 ετών και > 75 ετών ήταν 3,0%, 4,5% και 6,5%, αντιστοίχως. Τα αντίστοιχα ποσοστά σε ασθενείς που λάμβαναν το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα ενοξαπαρίνη στη θεραπεία της ΕΒΦΘ ήταν 2,5%, 3,6% και 8,3% αντίστοιχα, ενώ τα ποσοστά σε ασθενείς που λάμβαναν το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης (UFH) στη θεραπεία της ΠΕ ήταν 5,5%, 6,6% και 7,4%, αντιστοίχως. Το fondaparinux θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.2).

Χαμηλό σωματικό βάρος

Η κλινική εμπειρία είναι περιορισμένη σε ασθενείς με βάρος σώματος < 50 kg. Το fondaparinux θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στην ημερήσια δόση των 5 mg σε αυτή την ομάδα ασθενών (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Νεφρική ανεπάρκεια

Ο κίνδυνος αιμορραγίας αυξάνει με την αυξανόμενη νεφρική ανεπάρκεια. Το fondaparinux είναι γνωστό ότι απεκκρίνεται κυρίως από τα νεφρά. Τα ποσοστά αιμορραγικών επεισοδίων σε ασθενείς που λαμβάνουν το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ ή της ΠΕ με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, ήπια νεφρική ανεπάρκεια, μέτρια νεφρική ανεπάρκεια και σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ήταν 3,0% (34/1.132), 4,4% (32/733), 6,6% (21/318) και 14,5% (8/55) αντιστοίχως. Τα αντίστοιχα ποσοστά σε ασθενείς που λάμβαναν το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα ενοξαπαρίνη για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ ήταν 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) και 11,1% (2/18) αντίστοιχα, ενώ τα ποσοστά σε ασθενείς που λάμβαναν το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης (UFH) για τη θεραπεία της ΠΕ ήταν 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) και 10,7% (3/28), αντιστοίχως.

Το fondaparinux αντενδείκνυται στη σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) και θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 30-50 ml/min). Η διάρκεια της αγωγής δεν θα πρέπει να ξεπερνά αυτήν που έχει αξιολογηθεί κατά την κλινική μελέτη (μέση διάρκεια 7 ημέρες) (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.3 και 5.2).

Δεν υπάρχει εμπειρία στην υπο-ομάδα των ασθενών με υψηλό σωματικό βάρος (>100 kg) και μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 30-50 ml/min). Το fondaparinux θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Μετά την αρχική ημερήσια δόση των 10 mg, θα πρέπει εξετάζεται η μείωση της ημερήσιας δόσης στα 7,5 mg, ανάλογα με το φαρμακοκινητικό μοντέλο (βλέπε παράγραφο 4.2).

Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια

Η χρήση του fondaparinux θα πρέπει να γίνεται με προσοχή επειδή υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας λόγω της ανεπάρκειας των παραγόντων πήξεως σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ασθενείς με Ηπαρινο-Εξαρτώμενη Θρομβοκυτοπενία

Το fondaparinux θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό θρομβοκυτοπενίας από ηπαρίνη. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του fondaparinux δεν έχει μελετηθεί συστηματικά στην θρομβοκυτοπενία από ηπαρίνη τύπου II. Το fondaparinux δεν

δεσμεύεται στον αιμοπεταλιακό παράγοντα 4 και δεν παρουσιάζει συνήθως διασταυρούμενη αντίδραση με τον ορό ασθενών με Ηπαρινο-Εξαρτώμενη Θρομβοκυτοπενία (HIT) τύπου II. Ωστόσο έχουν ληφθεί σπάνιες αυθόρμητες αναφορές για HIT σε ασθενείς που ελάμβαναν fondaparinux.

Αλλεργία στο λάτεξ

Το προστατευτικό της βελόνας της προγεμισμένης σύριγγας περιέχει ξηρό φυσικό ελαστικό από λάτεξ το οποίο δυνητικά μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις σε άτομα με ευαισθησία στο λάτεξ.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ο κίνδυνος αιμορραγίας μπορεί να επιδεινωθεί μετά από συγχορήγηση του fondaparinux με άλλους φαρμακευτικούς παράγοντες που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε κλινικές μελέτες που γίνονται με το fondaparinux, αντιπηκτικά που χορηγούνται από το στόμα (βαρφαρίνη) δεν επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική του fondaparinux. Στη δόση των 10 mg που χρησιμοποιήθηκε στις μελέτες αλληλεπίδρασης, το fondaparinux δεν επηρέασε την αντιπηκτική δραστηριότητα (INR) της βαρφαρίνης.

Αναστολείς των αιμοπεταλίων (ακετυλοσαλικυλικό οξύ), μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (πιροξικάμη) και η διγοξίνη δεν επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική του fondaparinux. Στη δόση των 10 mg που χρησιμοποιήθηκε στις μελέτες αλληλεπίδρασης, το fondaparinux δεν επηρεάζει ούτε το χρόνο αιμορραγίας κατά τη θεραπεία με ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή με πιροξικάμη, ούτε τη φαρμακοκινητική της διγοξίνης σε σταθερή κατάσταση.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με την έκθεση κατά την εγκυμοσύνη. Μελέτες σε πειραματόζωα είναι ανεπαρκείς όσον αφορά την επίδραση στην εγκυμοσύνη, την ανάπτυξη του εμβρύου, τον τοκετό και τη μεταγεννητική ανάπτυξη λόγω περιορισμένης έκθεσης. Το fondaparinux δεν θα πρέπει να συνταγογραφείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν είναι απολύτως απαραίτητο.

Γαλουχία

Το fondaparinux εκκρίνεται στο γάλα των αρουραίων, αλλά δεν είναι γνωστό εάν εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Ο θηλασμός δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με fondaparinux. Παρόλα αυτά, η απορρόφηση από του στόματος από ένα παιδί, δεν είναι πιθανή.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την επίδραση του fondaparinux στην ανθρώπινη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν δείχνουν κάποια επίδραση στη γονιμότητα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με την επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι συχνότερα αναφερθείσες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες με το fondaparinux είναι αιμορραγικές επιπλοκές (σε διάφορα σημεία συμπεριλαμβανομένων σπάνιων περιπτώσεων ενδοκρανιακών/ενδοεγκεφαλικών και οπισθοπεριτοναϊκών αιμορραγιών). Το fondaparinux θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η ασφάλεια του fondaparinux αξιολογήθηκε σε:

- 3.595 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μείζονα ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση των κάτω άκρων και έλαβαν αγωγή για διάστημα μέχρι 9 ημέρες (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml και Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 327 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επέμβαση κατάγματος ισχίου και έλαβαν αγωγή για διάστημα 3 εβδομάδων μετά την αρχική προληπτική αγωγή μιας εβδομάδας (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml και Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 1.407 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση κοιλίας και έλαβαν αγωγή για διάστημα έως και 9 ημερών (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml και Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 425 παθολογικούς (μη χειρουργικούς) ασθενείς που αντιμετωπίζουν κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολικών επιπλοκών και είναι υπό αγωγή για διάστημα μέχρι 14 ημέρες (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml και Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 10.057 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ACS) με ασταθή στηθάγχη ή έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST (UA/NSTEMI) (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 6.036 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για οξύ στεφανιαίο σύνδρομο με έμφραγμα μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST (STEMI) (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 2.517 ασθενείς που έλαβαν αγωγή για φλεβική θρομβοεμβολή με fondaparinux για μέσο διάστημα 7 ημερών (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml και Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες θα πρέπει να ερμηνεύονται στα πλαίσια των ενδείξεων της χειρουργικής επέμβασης και της ιατρικής. Το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν στο πρόγραμμα των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων είναι όμοιο με τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο που εντοπίστηκαν στην προφύλαξη έναντι ΦΘΕ.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται στη συνέχεια κατά κατηγορία/οργανικό σύστημα και κατά συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Κατηγορία/οργανικό σύστημα κατά MedDRA	συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			μετεγχειρητικές λοιμώξεις χειρουργικού τραύματος
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	αναιμία, μετεγχειρητική αιμορραγία, μητρορραγία*, αιμόπτυση, αιματουρία, αιμάτωμα, ουλορραγία, πορφύρα, επίσταξη, αιμορραγία γαστρεντερικού, αίμαρθρο*, οφθαλμική αιμορραγία*, εκχυμώσεις*	θρομβοκυττοπενία, θρομβοκυτταραιμία, διαταραχές αιμοπεταλίων, διαταραχές πήξης	οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία*, ηπατική, ενδοκρανιακή/ ενδοεγκεφαλική αιμορραγία*

Κατηγορία/οργανικό σύστημα κατά MedDRA	συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			αλλεργική αντίδραση (συμπεριλαμβανομένων πολύ σπάνιων αναφορών για αγγειοοίδημα, αναφυλακτοειδή/ αναφυλακτική αντίδραση)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			υποκαλιαιμία, αύξηση του μη-πρωτεϊνικού αζώτου (N _{pn}) ^{1*}
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		κεφαλαλγία	αγχώδης διαταραχή, σύγχυση, ζάλη, υπνηλία, ίλιγγος
Αγγειακές διαταραχές			υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		δύσπνοια	βήχας
Διαταραχές του γαστρεντερικού		ναυτία, έμετος	κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, γαστρίτιδα, δυσκοιλιότητα, διάρροια
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, αύξηση ηπατικών ενζύμων	χολερυθριναιμία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		ερυθματώδες εξάνθημα, κνησμός	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		οίδημα, περιφερικό οίδημα, πόνος, πυρετός, πόνος στο στήθος, εκκρίσεις των τραυμάτων	αντίδραση στο σημείο της ένεσης, άλγος κάτω άκρων, κόπωση, εξάψεις, συγκοπικό επεισόδιο, ερυθρότητα προσώπου, οίδημα γεννητικών οργάνων

⁽¹⁾ N_{pn} σημαίνει μη πρωτεϊνικό άζωτο, όπως ουρία, ουρικό οξύ, αμινοξύ κ.λπ.

* Ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν σε υψηλότερες δόσεις των 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml και 10 mg/0,8 ml.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040337

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>, <http://www.kitrinikarta.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Δοσολογία fondaparinux μεγαλύτερη του συνιστώμενου δοσολογικού σχήματος, μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του κινδύνου αιμορραγίας. Δεν υπάρχει κανένα γνωστό αντίδοτο του fondaparinux.

Υπερδοσολογία συσχετιζόμενη με αιμορραγικές επιπλοκές θα πρέπει να οδηγήσει σε διακοπή της θεραπείας και έρευνα της αρχικής αιτιολογίας. Θα πρέπει να εξετάζεται η έναρξη της κατάλληλης θεραπευτικής αντιμετώπισης, όπως χειρουργική αιμόσταση, αντικατάσταση αίματος, μετάγγιση νωπού πλάσματος ή πλασμαφαίρεση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιθρομβωτικοί παράγοντες

Κωδικός ATC: B01AX05

Φαρμακοδυναμική δράση

Το fondaparinux είναι ένας συνθετικός και εκλεκτικός αναστολέας του ενεργοποιημένου Παράγοντα X (Xa). Η αντιθρομβωτική δράση του fondaparinux είναι αποτέλεσμα της εκλεκτικής αναστολής του Παράγοντα Xa μέσω της αντιθρομβίνης III (αντιθρομβίνη). Με την εκλεκτική δέσμευσή του στην αντιθρομβίνη, το fondaparinux ενισχύει (κατά 300 περίπου φορές) την ενδογενή αναστολή που ασκεί η αντιθρομβίνη στον Παράγοντα Xa. Η αδρανοποίηση του Παράγοντα Xa αναστέλλει τον καταρράκτη της πήξης του αίματος με αποτέλεσμα το μη σχηματισμό θρομβίνης και τη δημιουργία θρόμβου. Το fondaparinux δεν απενεργοποιεί τη θρομβίνη (ενεργοποιημένος Παράγοντας II) και δεν επιδρά στα αιμοπετάλια.

Στα θεραπευτικά δοσολογικά σχήματα που χρησιμοποιούνται, στη θεραπεία το fondaparinux δεν επηρεάζει, σε κλινικά σημαντική έκταση, τις συνήθεις εργαστηριακές δοκιμασίες της πήξεως, όπως το χρόνο ενεργού θρομβοπλαστίνης (aPTT), το χρόνο ενεργής πήξης (ACT) ή το χρόνο προθρομβίνης (PT)/INR στο πλάσμα ούτε το χρόνο αιμορραγίας, ή την ινωδολυτική δραστηριότητα. Ωστόσο, έχουν ληφθεί σπάνιες αυθόρμητες αναφορές για επιμήκυνση του aPTT. Σε υψηλότερες δόσεις, μπορεί να παρουσιαστούν μέτριες μεταβολές στο aPTT. Στη δόση των 10 mg που χρησιμοποιήθηκε στις μελέτες αλληλεπίδρασης, το fondaparinux δεν επηρέασε σημαντικά την αντιπηκτική δραστηριότητα (INR) της βαρφαρίνης.

Το fondaparinux δεν προκαλεί συνήθως διασταυρούμενη αντίδραση με τον ορό ασθενών με ηπαρινο-εξαρτώμενη θρομβοκυτοπενία (HIT). Ωστόσο, έχουν ληφθεί σπάνιες αυθόρμητες αναφορές HIT σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με fondaparinux.

Κλινικές μελέτες

Το πρόγραμμα κλινικών μελετών του fondaparinux στη θεραπεία της Φλεβικής Θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) σχεδιάστηκε για να δείξει την αποτελεσματικότητα του fondaparinux στη θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της Πνευμονικής Εμβολής (ΠΕ). Περισσότεροι από 4.874 ασθενείς συμμετείχαν σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες φάσης II και III.

Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης

Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, κλινική μελέτη σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη διάγνωση της οξείας συμπτωματικής ΕΒΦΘ, το fondaparinux 5 mg (βάρος σώματος < 50 kg), 7,5 mg (βάρος σώματος ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) ή 10 mg (βάρος σώματος > 100 kg) υποδορίως μία φορά την ημέρα, συγκρίθηκε με νατριούχο ενοξαπαρίνη 1 mg/kg, υποδορίως δύο φορές την ημέρα. Συνολικά, 2192 ασθενείς έλαβαν αγωγή. Και στις δύο ομάδες οι ασθενείς έλαβαν αγωγή για τουλάχιστον 5 ημέρες και μέχρι 26 ημέρες (μέση τιμή 7 ημέρες). Και οι δύο ομάδες ασθενών έλαβαν θεραπευτική αγωγή με ανταγωνιστή της Βιταμίνης Κ που συνήθως άρχιζε εντός 72 ωρών μετά την πρώτη χορήγηση του φαρμάκου υπό μελέτη και συνεχιζόταν για 90±7 ημέρες, με τακτικές προσαρμογές της δοσολογίας ώστε να επιτευχθεί INR μέση τιμή 2-3. Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η σύνθετη επιβεβαιωμένη συμπτωματική υποτροπιάζουσα μη θανατηφόρος ΦΘΕ και θανατηφόρος φλεβική θρομβοεμβολή που αναφέρθηκε μέχρι την ημέρα 97. Παρουσιάστηκε ότι η θεραπεία με fondaparinux δεν είναι κατώτερη της θεραπείας με ενοξαπαρίνη (ποσοστά ΦΘΕ 3,9 % και 4,1 %, αντίστοιχα).

Παρατηρήθηκε μείζων αιμορραγία κατά το αρχικό διάστημα θεραπείας σε ποσοστό 1,1 % των ασθενών υπό αγωγή με fondaparinux σε σύγκριση με 1,2 % με ενοξαπαρίνη.

Θεραπεία της Πνευμονικής Εμβολής

Μια τυχαιοποιημένη, ανοιχτής επισήμανσης, κλινική μελέτη διενεργήθηκε σε ασθενείς με οξεία συμπτωματική πνευμονική εμβολή. Η διάγνωση επιβεβαιώθηκε με αντικειμενικές δοκιμασίες (σπινθηρογράφημα πνεύμονα (lung scan), πνευμονική αγγειογραφία ή ελικοειδής αξονική τομογραφία (spiral CT scan)). Ασθενείς που χρειάζονται θρομβόλυση, εμβολεκτομή ή τοποθέτηση φίλτρου στην κάτω κοίλη φλέβα αποκλείστηκαν. Οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς μπορεί να ήταν υπό αγωγή με μη-κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH) κατά το στάδιο επιλογής αλλά εάν οι ασθενείς ήταν υπό αγωγή για διάστημα μεγαλύτερο των 24 ωρών με θεραπευτικές δόσεις αντιπηκτικών ή με μη ελεγχόμενη υπέρταση, τότε αποκλείονταν από τη μελέτη. Το fondaparinux 5 mg (βάρος σώματος < 50 kg), 7,5 mg (βάρος σώματος ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) ή 10 mg (βάρος σώματος > 100 kg) υποδορίως μία φορά την ημέρα, συγκρίθηκε με τη μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη IV bolus (5.000 IU) που ακολουθείται από συνεχή ενδοφλέβια έγχυση που προσαρμόζεται για να διατηρήσει 1,5-2,5 φορές την τιμή ελέγχου του aPTT. Συνολικά, 2.184 ασθενείς έλαβαν αγωγή. Και στις δύο ομάδες οι ασθενείς έλαβαν αγωγή για τουλάχιστον 5 ημέρες και μέχρι 22 ημέρες (μέση τιμή 7 ημέρες). Και οι δύο ομάδες ασθενών έλαβαν θεραπευτική αγωγή με ανταγωνιστή της Βιταμίνης Κ που συνήθως άρχιζε εντός 72 ωρών μετά την πρώτη χορήγηση του φαρμάκου υπό μελέτη και συνεχιζόταν για 90±7 ημέρες, με τακτικές προσαρμογές στη δοσολογία ώστε να επιτευχθεί INR με τιμή 2-3. Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η σύνθετη επιβεβαιωμένη συμπτωματική υποτροπιάζουσα μη θανατηφόρος ΦΘΕ και θανατηφόρος φλεβική θρομβοεμβολή που αναφέρθηκε μέχρι την ημέρα 97. Παρουσιάστηκε ότι η θεραπεία με fondaparinux δεν είναι κατώτερη της μη-κλασματοποιημένης ηπαρίνης (ποσοστά ΦΘΕ 3,8 % και 5,0 %, αντίστοιχα).

Παρατηρήθηκε μείζων αιμορραγία κατά το αρχικό διάστημα θεραπείας σε ποσοστό 1,3 % των ασθενών υπό αγωγή με fondaparinux σε σύγκριση με 1,1 % με μη-κλασματοποιημένη ηπαρίνη.

Πιλοτική μελέτη εύρεσης δόσης και φαρμακοκινητικής του fondaparinux σε παιδιά με εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση

Σε μία ανοικτή μελέτη, 24 παιδιατρικών ασθενών (n=10, ηλικίας 1 έως ≤ 5 ετών, εύρος βάρους 8-20 kg; n=7, ηλικίας 6 έως ≤ 12 ετών, εύρος βάρους 17-47 kg και n=7 ηλικίας 13 έως ≤ 18 ετών, εύρος βάρους 47-130 kg) με διάγνωση φλεβικής θρόμβωσης κατά την εισαγωγή στη μελέτη, χορηγήθηκε fondaparinux. Η πλειονότητα των ασθενών ήταν Ισπανικής καταγωγής (67%) και 58% ήταν άρρενες. Το fondaparinux χορηγήθηκε υποδόρια σε αρχική δόση 0,1 mg/kg άπαξ ημερησίως και η δόση

ρυθμίστηκε να πετύχει τις μέγιστες συγκεντρώσεις fondaparinux sodium 0,5 έως 1 mg/L μετά από 4 ώρες. Η μέση διάρκεια θεραπείας σε αυτή τη μελέτη ήταν 3,5 ημέρες. Η πλειονότητα των ασθενών (88%) πέτυχε τις επιδιωκόμενες συγκεντρώσεις fondaparinux στις 4 ώρες μετά την πρώτη δόση fondaparinux. Δύο ασθενείς ανέφεραν αιμορραγία κατά τη διάρκεια της μελέτης. Ένας εμφάνισε υπερτασική εγκεφαλοπάθεια συνοδευόμενη από ενδοκρανιακή αιμορραγία την 5^η ημέρα θεραπείας με αποτέλεσμα τη διακοπή του fondaparinux. Ελάσσων αιμορραγία από το γαστρεντερικό αναφέρθηκε σε ένα άλλο ασθενή την 5^η ημέρα θεραπείας με αποτέλεσμα την παροδική διακοπή του fondaparinux. Δεν μπορεί να εξαχθεί συμπέρασμα σχετικά με την κλινική αποτελεσματικότητα σε αυτή την μη ελεγχόμενη μελέτη.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική του fondaparinux sodium προκύπτει από τις συγκεντρώσεις του fondaparinux στο πλάσμα, ποσοτικοποιημένες μέσω της anti-Xa δραστηριότητας. Μόνο το fondaparinux μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη βαθμονόμηση της μεθόδου προσδιορισμού της anti-Xa (τα διεθνή πρότυπα ηπαρίνης ή χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης δεν είναι κατάλληλα για τη χρήση αυτή). Ως αποτέλεσμα, η συγκέντρωση του fondaparinux εκφράζεται σε χιλιοστόγραμμα (mg).

Απορρόφηση

Μετά την υποδόρια χορήγηση, το fondaparinux απορροφάται πλήρως και άμεσα (απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα 100%). Μετά από εφάπαξ υποδόρια ένεση 2,5 mg fondaparinux σε νέους υγιείς εθελοντές, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (μέση C_{max} = 0,34 mg/l) επιτυγχάνεται 2 ώρες μετά τη δόση. Συγκεντρώσεις στο πλάσμα στο ήμισυ της μέσης τιμής του C_{max} επιτυγχάνονται 25 min μετά τη δόση.

Σε ηλικιωμένους υγιείς εθελοντές η φαρμακοκινητική του fondaparinux είναι γραμμική, όταν χορηγείται υποδορίως, στο δοσολογικό εύρος μεταξύ 2 και 8 mg. Μετά από εφάπαξ ημερήσια δόση, τα επίπεδα σταθερής κατάστασης στο πλάσμα επιτυγχάνονται μετά από 3 έως 4 ημέρες, με μία αύξηση του C_{max} και του AUC της τάξεως του 1,3.

Οι μέσες εκτιμήσεις (CV%) για τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους σταθερής κατάστασης του fondaparinux, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αρthroπλαστική χειρουργική επέμβαση ισχίου και ελάμβαναν fondaparinux 2,5 mg ημερησίως είναι: C_{max} (mg/l) – 0,39 (31 %), T_{max} (h) – 2,8 (18 %) και C_{min} (mg/l) – 0,14 (56 %). Σε ασθενείς με κάταγμα ισχίου, σε συνδυασμό με τη μεγάλη τους ηλικία, οι συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης του fondaparinux στο πλάσμα είναι: C_{max} (mg/l) – 0,50 (32 %), C_{min} (mg/l) – 0,19 (58 %).

Στη θεραπεία της ΕΒΦΘ και της ΠΕ, σε ασθενείς που ελάμβαναν fondaparinux 5 mg (βάρους σώματος < 50 kg), 7,5 mg (βάρους σώματος 50-100 kg, συμπεριλαμβανομένων) και 10 mg (βάρους σώματος > 100 kg) μία φορά την ημέρα, οι δοσολογίες, προσαρμοσμένες στο σωματικό βάρος, παρέχουν παρόμοια έκθεση σε όλες τις κατηγορίες του εύρους του σωματικού βάρους. Οι μέσες εκτιμήσεις (CV%) για τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους του fondaparinux, σε σταθερή κατάσταση, σε ασθενείς με ΦΘΕ που λάμβαναν το προτεινόμενο δοσολογικό σχήμα fondaparinux μία φορά ημερησίως είναι: C_{max} (mg/l) – 1,41 (23 %), T_{max} (h) – 2,4 (8 %) και C_{min} (mg/l) – 0,52 (45 %). Οι σχετικές ποσοτώσεις 5^{ης} και 95^{ης} τάξεως είναι αντίστοιχα 0,97 και 1,92 για το C_{max} (mg/l) και 0,24 και 0,95 για το C_{min} (mg/l).

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής του fondaparinux είναι περιορισμένος (7 – 11 litres). *In vitro*, το fondaparinux δεσμεύεται σημαντικά και εξειδικευμένα με την πρωτεΐνη της αντιθρομβίνης με δέσμευση σε δοσο-εξαρτώμενη συγκέντρωση πλάσματος (98,6 % έως 97,0 % στο εύρος συγκεντρώσεων από 0,5 έως 2 mg/l). Το fondaparinux δεν δεσμεύεται σημαντικά με τις άλλες πρωτεΐνες του πλάσματος, συμπεριλαμβανομένου του αιμοπεταλιακού παράγοντα 4 (PF4).

Εφόσον το fondaparinux δεν δεσμεύεται σημαντικά με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, εκτός από την αντιθρομβίνη, δεν αναμένεται κάποια αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα λόγω εκτόπισής του από τις θέσεις πρωτεϊνικής δέσμευσης.

Βιομετατροπή

Αν και δεν έχει αξιολογηθεί πλήρως, δεν υπάρχουν στοιχεία για το μεταβολισμό του fondaparinux και ιδιαίτερα για το σχηματισμό ενεργών μεταβολιτών.

Το fondaparinux δεν αναστέλλει τη δράση του κυτοχρώματος CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ή CYP3A4) *in vitro*. Επομένως, το fondaparinux δεν αναμένεται να αλληλεπιδρά με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα *in vivo* λόγω παρεμβολής του στο μεταβολισμό μέσω κυτοχρώματος.

Απομάκρυνση

Η ημιζωή απομάκρυνσης ($t_{1/2}$) είναι περίπου 17 ώρες σε υγιή νεαρά άτομα και περίπου 21 ώρες σε υγιείς ηλικιωμένους. Το fondaparinux απεκκρίνεται σε ποσοστό 64 – 77 % από τα νεφρά, αμετάβλητο.

Ειδικές κατηγορίες ασθενών:

Παιδιά - Υπάρχουν διαθέσιμα περιορισμένα δεδομένα για παιδιατρικούς ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.1).

Ηλικιωμένοι ασθενείς - Η νεφρική λειτουργία πιθανόν μειώνεται με την πάροδο της ηλικίας και η ικανότητα απομάκρυνσης του fondaparinux πιθανόν να μειώνεται στους ηλικιωμένους. Σε ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών που υποβλήθηκαν σε ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση και έλαβαν fondaparinux 2,5 mg μία φορά την ημέρα, η τιμή της κάθαρσης στο πλάσμα ήταν 1,2 έως 1,4 φορές μικρότερη σε σχέση με ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών. Μία παρόμοια κατάσταση παρατηρείται στη θεραπεία ασθενών που πάσχουν από ΕΒΦΘ και ΠΕ.

Νεφρική ανεπάρκεια - Σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης > 80 ml/min), που έχουν υποβληθεί σε ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση και λαμβάνουν fondaparinux 2.5 mg μία φορά ημερησίως, η κάθαρση του πλάσματος είναι 1,2 έως 1,4 φορές μικρότερη σε ασθενείς με ήπια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 50 έως 80 ml/min) και κατά μέσο όρο 2 φορές χαμηλότερη σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 30 έως 50 ml/min). Στη σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min), η κάθαρση στο πλάσμα είναι περίπου 5 φορές μικρότερη από ότι στη φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Οι συσχετιζόμενες τελικές τιμές του χρόνου ημι ζωής είναι 29 ώρες σε ασθενείς με μέτρια και 72 ώρες σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια. Μία παρόμοια κατάσταση παρατηρείται στη θεραπεία ασθενών που πάσχουν από ΕΒΦΘ και ΠΕ.

Βάρος σώματος - Η κάθαρση του fondaparinux στο πλάσμα αυξάνεται με το βάρος του σώματος (9 % αύξηση ανά 10 kg).

Φύλο - Δεν έχουν παρατηρηθεί διαφορές μεταξύ των δυο φύλων μετά την προσαρμογή ανάλογα με το σωματικό βάρος.

Φυλή - Φαρμακοκινητικές διαφορές που να οφείλονται στη φυλή δεν έχουν μελετηθεί προοπτικά. Όμως, μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε Ασιάτες (Ιάπωνες), υγιείς εθελοντές, δεν αποκάλυψαν ένα διαφορετικό φαρμακοκινητικό προφίλ σε σύγκριση με Καυκάσιους, υγιείς εθελοντές. Παρομοίως, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ έγχρωμων και Καυκάσιων ασθενών που υποβλήθηκαν σε ορθοπεδική επέμβαση.

Ηπατική ανεπάρκεια – Μετά από εφάπαξ, υποδόρια δόση fondaparinux σε άτομα με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (Child-Pugh Κατηγορία Β), η συνολική (δηλαδή, δεσμευμένη και ελεύθερη) C_{max} και AUC μειώθηκαν κατά 22% και 39% αντίστοιχα, συγκριτικά με ατόμων που είχαν φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Οι μικρότερες συγκεντρώσεις πλάσματος του fondaparinux αποδόθηκαν στην

μειωμένη δέσμευση από την ΑΤΙΠ, εξ αιτίας μειωμένων συγκεντρώσεων ΑΤΙΠ στο πλάσμα σε άτομα με ηπατική ανεπάρκεια, με αποτέλεσμα αυξημένη νεφρική κάθαρση του fondaparinux. Κατά συνέπεια οι συγκεντρώσεις του ελεύθερου fondaparinux αναμένεται να παραμένουν αμετάβλητες σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια και επομένως δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης με βάση την φαρμακοκινητική του.

Η φαρμακοκινητική του fondaparinux δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας και γονοτοξικότητας. Οι μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων και τοξικότητας στην αναπαραγωγή δεν δείχνουν κάποιο ειδικό κίνδυνο αλλά δεν παρέχουν επαρκή στοιχεία για τα περιθώρια ασφάλειας λόγω της περιορισμένης έκθεσης των πειραματόζων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Χλωριούχο νάτριο
Ενέσιμο ύδωρ
Υδροχλωρικό οξύ
Υδροξείδιο του νατρίου

6.2 Ασυμβατότητες

Λόγω έλλειψης μελετών συμβατότητας, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C. Μην καταψύχετε.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυαλί τύπου I (1 ml) στο οποίο προσαρμόζεται βελόνα 27 gauge x 12,7 mm και μηχανισμό τερματισμού του εμβόλου από ελαστομερές χλωροβουτύλιο.

Το Arixtra 5 mg/0,4 ml διατίθεται σε συσκευασίες των 2, 7, 10 και 20 προγεμισμένων συρίγγων. Υπάρχουν δύο τύποι συρίγγων:

- σύριγγα με πορτοκαλί πώμα και αυτόματο σύστημα ασφάλειας
- σύριγγα με πορτοκαλί πώμα και χειροκίνητο σύστημα ασφαλείας

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Η υποδόρια ένεση χορηγείται με τον ίδιο τρόπο όπως με την κλασσική σύριγγα.

Πριν τη χορήγηση τα παρεντερικά διαλύματα θα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για την ύπαρξη σωματιδίων και την αλλοίωση του χρώματος.

Οδηγίες για την αυτοχορήγηση αναφέρονται στο Φύλλο Οδηγιών Χρήσης.

Οι προγεμισμένες σύριγγες του Arixtra σχεδιάστηκαν με ένα σύστημα προστασίας για την πρόληψη του τραυματισμού από το τρύπημα της βελόνας μετά την ένεση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για μία μόνο χρήση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Μαρτίου 2002
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 21 Μαρτίου 2007

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

16 Φεβρουαρίου 2024

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml ενέσιμο διάλυμα, προγεμισμένη σύριγγα.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 7,5 mg fondaparinux sodium σε 0,6 ml ενέσιμο διάλυμα.

Έκδοχα με γνωστές δράσεις: Περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση και επομένως είναι ουσιαστικά ελεύθερο νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.

Το διάλυμα είναι ένα διαυγές και άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο υγρό.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία ενηλίκων με οξεία εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (ΕΒΦΘ) και θεραπεία της οξείας πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) εκτός από ασθενείς αιμοδυναμικώς ασταθείς ή ασθενείς που χρειάζονται θρομβόλυση ή πνευμονική εμβολεκτομή.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του fondaparinux είναι 7,5 mg (ασθενείς με βάρος σώματος ≥ 50 , ≤ 100 kg) μία φορά την ημέρα, χορηγούμενη με υποδόρια ένεση. Για ασθενείς με βάρος σώματος < 50 kg, η συνιστώμενη δόση είναι 5 mg. Για ασθενείς με βάρος σώματος > 100 kg, η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg.

Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί για τουλάχιστον 5 ημέρες και μέχρι να καθιερωθεί επαρκής αντιπηκτική αγωγή από το στόμα (International Normalized Ratio 2 έως 3). Η έναρξη της συγχρηγούμενης από το στόμα αντιπηκτικής αγωγής θα πρέπει να γίνεται όσο το δυνατόν συντομότερα και συνήθως εντός 72 ωρών. Ο μέσος όρος διάρκειας της χορήγησης σε κλινικές μελέτες ήταν 7 ημέρες και η κλινική εμπειρία για αγωγή μεγαλύτερη των 10 ημερών είναι περιορισμένη.

Ειδικές κατηγορίες ασθενών

Ηλικιωμένοι - Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δοσολογίας. Σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών, το fondaparinux θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, καθώς η νεφρική λειτουργία ελαττώνεται με την ηλικία (βλέπε παράγραφο 4.4).

Νεφρική ανεπάρκεια - Το fondaparinux θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.4).

Δεν υπάρχει εμπειρία στην υπο-ομάδα των ασθενών με υψηλό σωματικό βάρος (> 100 kg) και μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 30-50 ml/min). Σε αυτή την υπο-ομάδα, μετά από την αρχική ημερήσια δόση των 10 mg, πρέπει να εξετάζεται μείωση της ημερήσιας δόσης στα 7,5 mg, ανάλογα με το φαρμακοκινητικό μοντέλο (βλέπε παράγραφο 4.4).

Το fondaparinux δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min) (βλέπε παράγραφο 4.3).

Ηπατική ανεπάρκεια - Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική ανεπάρκεια. Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, το fondaparinux θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή καθώς αυτή η ομάδα ασθενών δεν έχει μελετηθεί (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιά - Το fondaparinux δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 17 ετών, λόγω απουσίας στοιχείων ασφάλειας και αποτελεσματικότητας (βλέπε παραγράφους 5.1 και 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Το fondaparinux χορηγείται με υποδόρια ένεση ενώ ο ασθενής είναι σε κατάκλιση. Οι περιοχές της ένεσης θα πρέπει να εναλλάσσονται μεταξύ του αριστερού και του δεξιού προσθιοπλάγιου και αριστερού και δεξιού οπισθοπλάγιου κοιλιακού τοιχώματος. Για την αποφυγή απώλειας φαρμάκου όταν χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη σύριγγα, μην απομακρύνετε τη φυσαλίδα αέρος από τη σύριγγα πριν την ένεση. Η βελόνα πρέπει να εισέρχεται κάθετα, σε όλο της το μήκος, στη δερματική πτυχή που δημιουργείται μεταξύ του δείκτη και του αντίχειρα. Η πτυχή του δέρματος πρέπει να διατηρείται καθ' όλη τη διάρκεια της έγχυσης.

Για επιπρόσθετες οδηγίες σχετικά με τη χρήση, το χειρισμό και την απόρριψη βλέπε παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

- γνωστή υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- κλινικά σοβαρή, ενεργός αιμορραγία
- οξεία βακτηριδιακή ενδοκαρδίτιδα
- σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το fondaparinux προορίζεται για υποδόρια χρήση μόνο. Δεν θα πρέπει να χορηγείται ενδομυϊκά.

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία από τη θεραπεία με fondaparinux αιμοδυναμικώς ασταθών ασθενών και καθόλου εμπειρία σε ασθενείς που χρειάζονται θρομβόλυση, εμβολεκτομή ή τοποθέτηση φίλτρου στην κάτω κοίλη φλέβα.

Αιμορραγία

Το fondaparinux θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, όπως αυτούς με συγγενείς ή επίκτητες αιμορραγικές διαταραχές (π.χ. αριθμός αιμοπεταλίων < 50.000/mm³), ενεργό ελκώδη γαστρεντερική νόσο και πρόσφατη ενδοκρανιακή αιμορραγία ή αμέσως μετά από χειρουργικές επεμβάσεις στον εγκέφαλο, το νωτιαίο μυελό ή τους οφθαλμούς και σε ειδικές κατηγορίες ασθενών, όπως φαίνεται παρακάτω.

Όπως με τα άλλα αντιπηκτικά, το fondaparinux θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί πρόσφατα σε επέμβαση (< 3 ημέρες) και μόνο εφόσον έχει επιτευχθεί η χειρουργική αιμόσταση.

Φαρμακευτικοί παράγοντες οι οποίοι μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας δεν θα πρέπει να συγχωρηγούνται με το fondaparinux. Αυτοί οι παράγοντες συμπεριλαμβάνουν διεσινουδίνη, ινωδολυτικούς παράγοντες, ανταγωνιστές των υποδοχέων της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa, ηπαρίνη, ηπαρινοειδή, ή Ηπαρίνη Χαμηλού Μοριακού Βάρους (HXMΒ). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας της ΦΘΕ, ταυτόχρονη αγωγή με ανταγωνιστές βιταμίνης Κ, πρέπει να χορηγείται σύμφωνα με τις οδηγίες της παραγράφου 4.5. Άλλα αντιαιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα (ακετυλοσαλικυλικό οξύ, διπυριδαμόλη ή σουλφινυπραζόνη, τικλοπιδίνη ή κλοπιδογρέλη) και Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη

Φάρμακα θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή. Εάν η συγχορήγηση είναι απαραίτητη, απαιτείται στενή παρακολούθηση.

Νωτιαία / Επισκληρίδιος αναισθησία

Σε ασθενείς που λαμβάνουν fondaparinux για τη θεραπεία της ΦΘΕ και όχι προφυλακτικώς, σε περίπτωση χειρουργικής επέμβασης δεν πρέπει να χρησιμοποιείται νωτιαία/επισκληρίδια αναισθησία.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Τα ηλικιωμένα άτομα έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Επειδή η νεφρική λειτουργία, γενικά, ελαττώνεται με την ηλικία, οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν μειωμένη απέκκριση και αύξηση στην έκθεση στο fondaparinux (βλέπε παράγραφο 5.2). Τα ποσοστά εμφάνισης αιμορραγικών επεισοδίων σε ασθενείς που λαμβάνουν το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ ή της ΠΕ, ηλικίας < 65 ετών, 65-75 ετών και > 75 ετών ήταν 3,0%, 4,5% και 6,5%, αντιστοίχως. Τα αντίστοιχα ποσοστά σε ασθενείς που λάμβαναν το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα ενοξαπαρίνη στη θεραπεία της ΕΒΦΘ ήταν 2,5%, 3,6% και 8,3% αντίστοιχα, ενώ τα ποσοστά σε ασθενείς που λάμβαναν το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης (UFH) στη θεραπεία της ΠΕ ήταν 5,5%, 6,6% και 7,4%, αντιστοίχως. Το fondaparinux θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.2).

Χαμηλό σωματικό βάρος

Η κλινική εμπειρία είναι περιορισμένη σε ασθενείς με βάρος σώματος < 50 kg. Το fondaparinux θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στην ημερήσια δόση των 5 mg σε αυτή την ομάδα ασθενών (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Νεφρική ανεπάρκεια

Ο κίνδυνος αιμορραγίας αυξάνει με την αυξανόμενη νεφρική ανεπάρκεια. Το fondaparinux είναι γνωστό ότι απεκκρίνεται κυρίως από τα νεφρά. Τα ποσοστά αιμορραγικών επεισοδίων σε ασθενείς που λαμβάνουν το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ ή της ΠΕ με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, ήπια νεφρική ανεπάρκεια, μέτρια νεφρική ανεπάρκεια και σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ήταν 3,0% (34/1.132), 4,4% (32/733), 6,6% (21/318) και 14,5% (8/55) αντιστοίχως. Τα αντίστοιχα ποσοστά σε ασθενείς που λάμβαναν το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα ενοξαπαρίνη για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ ήταν 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) και 11,1% (2/18) αντίστοιχα, ενώ τα ποσοστά σε ασθενείς που λάμβαναν το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης (UFH) για τη θεραπεία της ΠΕ ήταν 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) και 10,7% (3/28), αντιστοίχως.

Το fondaparinux αντενδείκνυται στη σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) και θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 30-50 ml/min). Η διάρκεια της αγωγής δεν θα πρέπει να ξεπερνά αυτήν που έχει αξιολογηθεί κατά την κλινική μελέτη (μέση διάρκεια 7 ημέρες) (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.3 και 5.2).

Δεν υπάρχει εμπειρία στην υπο-ομάδα των ασθενών με υψηλό σωματικό βάρος (> 100 kg) και μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 30-50 ml/min). Το fondaparinux θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Μετά την αρχική ημερήσια δόση των 10 mg, θα πρέπει εξετάζεται η μείωση της ημερήσιας δόσης στα 7,5 mg, ανάλογα με το φαρμακοκινητικό μοντέλο. (βλέπε παράγραφο 4.2).

Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια

Η χρήση του fondaparinux θα πρέπει να γίνεται με προσοχή επειδή υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας λόγω της ανεπάρκειας των παραγόντων πήξεως σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια. (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ασθενείς με Ηπαρινο-Εξαρτώμενη Θρομβοκυτοπενία

Το fondaparinux θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό θρομβοκυτοπενίας από ηπαρίνη. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του fondaparinux δεν έχει μελετηθεί συστηματικά στην θρομβοκυτοπενία από ηπαρίνη τύπου II. Το fondaparinux δεν δεσμεύεται στον αιμοπεταλιακό παράγοντα 4 και δεν παρουσιάζει συνήθως διασταυρούμενη

αντίδραση με τον ορό ασθενών με Ηπαρινο-Εξαρτώμενη Θρομβοκυτοπενία (HIT) τύπου II. Ωστόσο έχουν ληφθεί σπάνιες αυθόρμητες αναφορές για HIT σε ασθενείς που ελάμβαναν fondaparinux.

Αλλεργία στο λάτεξ

Το προστατευτικό της βελόνας της προγεμισμένης σύριγγας περιέχει ξηρό φυσικό ελαστικό από λάτεξ το οποίο δυνητικά μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις σε άτομα με ευαισθησία στο λάτεξ.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ο κίνδυνος αιμορραγίας μπορεί να επιδεινωθεί μετά από συγχορήγηση του fondaparinux με άλλους φαρμακευτικούς παράγοντες που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε κλινικές μελέτες που γίνονται με το fondaparinux, αντιπηκτικά που χορηγούνται από το στόμα (βαρφαρίνη) δεν επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική του fondaparinux. Στη δόση των 10 mg που χρησιμοποιήθηκε στις μελέτες αλληλεπίδρασης, το fondaparinux δεν επηρεάζει την αντιπηκτική δραστηριότητα (INR) της βαρφαρίνης.

Αναστολείς των αιμοπεταλίων (ακετυλοσαλικυλικό οξύ), μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (πιροξικάμη) και η διγοξίνη δεν επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική του fondaparinux. Στη δόση των 10 mg που χρησιμοποιήθηκε στις μελέτες αλληλεπίδρασης, το fondaparinux δεν επηρέασε ούτε το χρόνο αιμορραγίας κατά τη θεραπεία με ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή με πιροξικάμη, ούτε τη φαρμακοκινητική της διγοξίνης σε σταθερή κατάσταση.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με την έκθεση κατά την εγκυμοσύνη. Μελέτες σε πειραματόζωα είναι ανεπαρκείς όσον αφορά την επίδραση στην εγκυμοσύνη, την ανάπτυξη του εμβρύου, τον τοκετό και τη μεταγεννητική ανάπτυξη λόγω περιορισμένης έκθεσης. Το fondaparinux δεν θα πρέπει να συνταγογραφείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν είναι απολύτως απαραίτητο.

Γαλουχία

Το fondaparinux εκκρίνεται στο γάλα των αρουραίων αλλά δεν είναι γνωστό εάν εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Ο θηλασμός δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με fondaparinux. Παρόλα αυτά, η απορρόφηση από του στόματος από ένα παιδί, δεν είναι πιθανή.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την επίδραση του fondaparinux στην ανθρώπινη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν δείχνουν κάποια επίδραση στη γονιμότητα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με την επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι συχνότερα αναφερθείσες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες με το fondaparinux είναι αιμορραγικές επιπλοκές (σε διάφορα σημεία συμπεριλαμβανομένων σπάνιων περιπτώσεων ενδοκρανιακών/ενδοεγκεφαλικών και οπισθοπεριτοναϊκών αιμορραγιών). Το fondaparinux θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η ασφάλεια του fondaparinux αξιολογήθηκε σε:

- 3.595 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μείζονα ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση των κάτω άκρων και έλαβαν αγωγή για διάστημα μέχρι 9 ημέρες (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml και Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 327 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επέμβαση κατάγματος ισχίου και έλαβαν αγωγή για διάστημα 3 εβδομάδων μετά την αρχική προληπτική αγωγή μιας εβδομάδας (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml και Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 1.407 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση κοιλίας και έλαβαν αγωγή για διάστημα έως και 9 ημερών (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml και Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 425 παθολογικούς (μη χειρουργικούς) ασθενείς που αντιμετωπίζουν κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολικών επιπλοκών και είναι υπό αγωγή για διάστημα μέχρι 14 ημέρες (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml και Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 10.057 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ACS) με ασταθή στηθάγχη ή έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST (UA/NSTEMI) (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 6.036 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για οξύ στεφανιαίο σύνδρομο με έμφραγμα μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST (STEMI) (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 2.517 ασθενείς που έλαβαν αγωγή για φλεβική θρομβοεμβολή με fondaparinux για μέσο διάστημα 7 ημερών (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml και Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες θα πρέπει να ερμηνεύονται στα πλαίσια των ενδείξεων της χειρουργικής επέμβασης και της ιατρικής. Το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν στο πρόγραμμα των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων είναι όμοιο με τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο που εντοπίστηκαν στην προφύλαξη έναντι ΦΘΕ.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται στη συνέχεια κατά κατηγορία/οργανικό σύστημα και κατά συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Κατηγορία/οργανικό σύστημα κατά MedDRA	συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			μετεγχειρητικές λοιμώξεις χειρουργικού τραύματος
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	αναιμία, μετεγχειρητική αιμορραγία, μητρορραγία*, αιμόπτυση, αιματουρία, αιμάτωμα, ουλορραγία, πορφύρα, επίσταξη, αιμορραγία γαστρεντερικού, αίμαρθρο*, οφθαλμική αιμορραγία*, εκχυμώσεις*	θρομβοκυττοπενία, θρομβοκυτταραιμία, διαταραχές αιμοπεταλίων, διαταραχές πήξης	οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία*, ηπατική, ενδοκρανιακή/ ενδοεγκεφαλική αιμορραγία*

Κατηγορία/οργανικό σύστημα κατά MedDRA	συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			αλλεργική αντίδραση (συμπεριλαμβανομένων πολύ σπάνιων αναφορών για αγγειοοίδημα, αναφυλακτοειδή/ αναφυλακτική αντίδραση)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			υποκαλιαιμία, αύξηση του μη-πρωτεϊνικού αζώτου (N _{pr}) ^{1*}
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		κεφαλαλγία	αγχώδης διαταραχή, σύγχυση, ζάλη, υπνηλία, ίλιγγος
Αγγειακές διαταραχές			υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		δύσπνοια	βήχας
Διαταραχές του γαστρεντερικού		ναυτία, έμετος	κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, γαστρίτιδα, δυσκοιλιότητα, διάρροια
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, αύξηση ηπατικών ενζύμων	χολερυθριναιμία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		ερυθματώδες εξάνθημα, κνησμός	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		οίδημα, περιφερικό οίδημα, πόνος, πυρετός, πόνος στο στήθος, εκκρίσεις των τραυμάτων	αντίδραση στο σημείο της ένεσης, άλγος κάτω άκρων, κόπωση, εξάψεις, συγκοπικό επεισόδιο, ερυθρότητα προσώπου, οίδημα γεννητικών οργάνων

⁽¹⁾ N_{pr} σημαίνει μη πρωτεϊνικό άζωτο, όπως ουρία, ουρικό οξύ, αμινοξύ κ.λπ.

* Ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν σε υψηλότερες δόσεις των 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml και 10 mg/0,8 ml.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040337

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>, <http://www.kitrinikarta.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Δοσολογία fondaparinux μεγαλύτερη του συνιστώμενου δοσολογικού σχήματος, μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του κινδύνου αιμορραγίας. Δεν υπάρχει κανένα γνωστό αντίδοτο του fondaparinux.

Υπερδοσολογία συσχετιζόμενη με αιμορραγικές επιπλοκές θα πρέπει να οδηγήσει σε διακοπή της θεραπείας και έρευνα της αρχικής αιτιολογίας. Θα πρέπει να εξετάζεται η έναρξη της κατάλληλης θεραπευτικής αντιμετώπισης, όπως χειρουργική αιμόσταση, αντικατάσταση αίματος, μετάγγιση νωπού πλάσματος ή πλασμαφαίρεση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιθρομβωτικοί παράγοντες

Κωδικός ATC: B01AX05

Φαρμακοδυναμική δράση

Το fondaparinux είναι ένας συνθετικός και εκλεκτικός αναστολέας του ενεργοποιημένου Παράγοντα X (Xa). Η αντιθρομβωτική δράση του fondaparinux είναι αποτέλεσμα της εκλεκτικής αναστολής του Παράγοντα Xa μέσω της αντιθρομβίνης III (αντιθρομβίνη). Με την εκλεκτική δέσμευσή του στην αντιθρομβίνη, το fondaparinux ενισχύει (κατά 300 περίπου φορές) την ενδογενή αναστολή που ασκεί η αντιθρομβίνη στον Παράγοντα Xa. Η αδρανοποίηση του Παράγοντα Xa αναστέλλει τον καταρράκτη της πήξης του αίματος με αποτέλεσμα το μη σχηματισμό θρομβίνης και τη δημιουργία θρόμβου. Το fondaparinux δεν απενεργοποιεί τη θρομβίνη (ενεργοποιημένος Παράγοντας II) και δεν επιδρά στα αιμοπετάλια.

Στα θεραπευτικά δοσολογικά σχήματα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία, το fondaparinux δεν επηρεάζει, σε κλινικά σημαντική έκταση, τις συνήθεις εργαστηριακές δοκιμασίες της πήξεως, όπως το χρόνο ενεργού θρομβοπλαστίνης (aPTT), το χρόνο ενεργής πήξης (ACT) ή το χρόνο προθρομβίνης (PT)/INR στο πλάσμα ούτε το χρόνο αιμορραγίας, ή την ινωδολυτική δραστηριότητα. Ωστόσο, έχουν ληφθεί σπάνιες αυθόρμητες αναφορές για επιμήκυνση του aPTT. Σε υψηλότερες δόσεις, μπορεί να παρουσιαστούν μέτριες μεταβολές στο aPTT. Στη δόση των 10 mg που χρησιμοποιήθηκε στις μελέτες αλληλεπίδρασης, το fondaparinux δεν επηρέασε σημαντικά την αντιπηκτική δραστηριότητα (INR) της βαρφαρίνης.

Το fondaparinux δεν προκαλεί συνήθως διασταυρούμενη αντίδραση με τον ορό ασθενών με ηπαρινο-εξαρτώμενη θρομβοκυτοπενία (HIT). Ωστόσο, έχουν ληφθεί σπάνιες αυθόρμητες αναφορές HIT σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με fondaparinux.

Κλινικές μελέτες

Το πρόγραμμα κλινικών μελετών του fondaparinux στη θεραπεία της Φλεβικής Θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) σχεδιάστηκε για να δείξει την αποτελεσματικότητα του fondaparinux στη θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της Πνευμονικής Εμβολής (ΠΕ). Περισσότεροι από 4874 ασθενείς συμμετείχαν σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες φάσης II και III.

Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης

Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, κλινική μελέτη σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη διάγνωση της οξείας συμπτωματικής ΕΒΦΘ, το fondaparinux 5 mg (βάρος σώματος < 50 kg), 7,5 mg (βάρος σώματος $\geq$ 50 kg, $\leq$ 100 kg) ή 10 mg (βάρος σώματος > 100 kg) υποδορίως μία φορά την ημέρα, συγκρίθηκε με νατριούχο ενοξαπαρίνη 1 mg/kg, υποδορίως δύο φορές την ημέρα. Συνολικά, 2.192 ασθενείς έλαβαν αγωγή. Και στις δύο ομάδες οι ασθενείς έλαβαν αγωγή για τουλάχιστον 5 ημέρες και μέχρι 26 ημέρες (μέση τιμή 7 ημέρες). Και οι δύο ομάδες ασθενών έλαβαν θεραπευτική αγωγή με ανταγωνιστή της Βιταμίνης Κ που συνήθως άρχιζε εντός 72 ωρών μετά την πρώτη χορήγηση του φαρμάκου υπό μελέτη και συνεχιζόταν για 90 ± 7 ημέρες, με τακτικές προσαρμογές της δοσολογίας ώστε να επιτευχθεί INR μέση τιμή 2-3. Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η σύνθετη επιβεβαιωμένη συμπτωματική υποτροπιάζουσα μη θανατηφόρος ΦΘΕ και θανατηφόρος φλεβική θρομβοεμβολή που αναφέρθηκε μέχρι την ημέρα 97. Παρουσιάστηκε ότι η θεραπεία με fondaparinux δεν είναι κατώτερη της θεραπείας με ενοξαπαρίνη (ποσοστά ΦΘΕ 3,9% και 4,1%, αντίστοιχα).

Παρατηρήθηκε μείζων αιμορραγία κατά το αρχικό διάστημα θεραπείας σε ποσοστό 1,1% των ασθενών υπό αγωγή με fondaparinux σε σύγκριση με 1,2% με ενοξαπαρίνη.

Θεραπεία της Πνευμονικής Εμβολής

Μια τυχαιοποιημένη, ανοιχτής επισήμανσης, κλινική μελέτη διενεργήθηκε σε ασθενείς με οξεία συμπτωματική πνευμονική εμβολή. Η διάγνωση επιβεβαιώθηκε με αντικειμενικές δοκιμασίες (σπινθηρογράφημα πνεύμονα (lung scan), πνευμονική αγγειογραφία ή ελικοειδής αξονική τομογραφία (spiral CT scan)). Ασθενείς που χρειάζονται θρομβόλυση, εμβολεκτομή ή τοποθέτηση φίλτρου στην κάτω κοίλη φλέβα αποκλείστηκαν. Οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς μπορεί να ήταν υπό αγωγή με μη-κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH) κατά το στάδιο επιλογής, αλλά εάν οι ασθενείς ήταν υπό αγωγή για διάστημα μεγαλύτερο των 24 ωρών με θεραπευτικές δόσεις αντιπηκτικών ή με μη ελεγχόμενη υπέρταση, τότε αποκλείονταν από τη μελέτη. Το fondaparinux 5 mg (βάρος σώματος < 50 kg), 7,5 mg (βάρος σώματος $\geq$ 50 kg, $\leq$ 100 kg) ή 10 mg (βάρος σώματος > 100 kg) υποδορίως μία φορά την ημέρα, συγκρίθηκε με τη μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη IV bolus (5.000 IU) που ακολουθείται από συνεχή ενδοφλέβια έγχυση που προσαρμόζεται για να διατηρήσει 1,5-2,5 φορές την τιμή ελέγχου του aPTT. Συνολικά, 2.184 ασθενείς έλαβαν αγωγή. Και στις δύο ομάδες οι ασθενείς έλαβαν αγωγή για τουλάχιστον 5 ημέρες και μέχρι 22 ημέρες (μέση τιμή 7 ημέρες). Και οι δύο ομάδες ασθενών έλαβαν θεραπευτική αγωγή με ανταγωνιστή της Βιταμίνης Κ που συνήθως άρχιζε εντός 72 ωρών μετά την πρώτη χορήγηση του φαρμάκου υπό μελέτη και συνεχιζόταν για 90 ± 7 ημέρες, με τακτικές προσαρμογές στη δοσολογία ώστε να επιτευχθεί INR με τιμή 2-3. Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η σύνθετη επιβεβαιωμένη συμπτωματική υποτροπιάζουσα μη θανατηφόρος ΦΘΕ και θανατηφόρος φλεβική θρομβοεμβολή που αναφέρθηκε μέχρι την ημέρα 97. Παρουσιάστηκε ότι η θεραπεία με fondaparinux δεν είναι κατώτερη της μη-κλασματοποιημένης ηπαρίνης (ποσοστά ΦΘΕ 3,8% και 5,0%, αντίστοιχα).

Παρατηρήθηκε μείζων αιμορραγία κατά το αρχικό διάστημα θεραπείας σε ποσοστό 1,3% των ασθενών υπό αγωγή με fondaparinux σε σύγκριση με 1,1% με μη-κλασματοποιημένη ηπαρίνη.

Πιλοτική μελέτη εύρεσης δόσης και φαρμακοκινητικής του fondaparinux σε παιδιά με εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση

Σε μία ανοικτή μελέτη, 24 παιδιατρικών ασθενών (n=10, ηλικίας 1 έως $\leq$ 5 ετών, εύρος βάρους 8-20 kg; n=7, ηλικίας 6 έως $\leq$ 12 ετών, εύρος βάρους 17-47 kg και n=7 ηλικίας 13 έως $\leq$ 18 ετών, εύρος βάρους 47-130 kg) με διάγνωση φλεβικής θρόμβωσης κατά την εισαγωγή στη μελέτη, χορηγήθηκε fondaparinux. Η πλειονότητα των ασθενών ήταν Ισπανικής καταγωγής (67%) και 58% ήταν άρρενες. Το fondaparinux χορηγήθηκε υποδόρια σε αρχική δόση 0,1 mg/kg άπαξ ημερησίως και η δόση ρυθμίστηκε να πετύχει τις μέγιστες συγκεντρώσεις fondaparinux sodium 0,5 έως 1 mg/L μετά από 4

ώρες. Η μέση διάρκεια θεραπείας σε αυτή τη μελέτη ήταν 3,5 ημέρες. Η πλειονότητα των ασθενών (88%) πέτυχε τις επιδιωκόμενες συγκεντρώσεις fondaparinux στις 4 ώρες μετά την πρώτη δόση fondaparinux. Δύο ασθενείς ανέφεραν αιμορραγία κατά τη διάρκεια της μελέτης. Ένας εμφάνισε υπερτασική εγκεφαλοπάθεια συνοδευόμενη από ενδοκρανιακή αιμορραγία την 5^η ημέρα θεραπείας με αποτέλεσμα τη διακοπή του fondaparinux. Ελάσσων αιμορραγία από το γαστρεντερικό αναφέρθηκε σε ένα άλλο ασθενή την 5^η ημέρα θεραπείας με αποτέλεσμα την παροδική διακοπή του fondaparinux. Δεν μπορεί να εξαχθεί συμπέρασμα σχετικά με την κλινική αποτελεσματικότητα σε αυτή την μη ελεγχόμενη μελέτη.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική του fondaparinux sodium προκύπτει από τις συγκεντρώσεις του fondaparinux στο πλάσμα, ποσοτικοποιημένες μέσω της anti-Xa δραστηριότητας. Μόνο το fondaparinux μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη βαθμονόμηση της μεθόδου προσδιορισμού της anti-Xa (τα διεθνή πρότυπα ηπαρίνης ή χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης δεν είναι κατάλληλα για τη χρήση αυτή). Ως αποτέλεσμα, η συγκέντρωση του fondaparinux εκφράζεται σε χιλιοστόγραμμα (mg).

Απορρόφηση

Μετά την υποδόρια χορήγηση, το fondaparinux απορροφάται πλήρως και άμεσα (απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα 100%). Μετά από εφάπαξ υποδόρια ένεση 2,5 mg fondaparinux σε νέους υγιείς εθελοντές, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (μέση $C_{max} = 0,34 \text{ mg/l}$) επιτυγχάνεται 2 ώρες μετά τη δόση. Συγκεντρώσεις στο πλάσμα στο ήμισυ της μέσης τιμής του C_{max} επιτυγχάνονται 25 min μετά τη δόση.

Σε ηλικιωμένους υγιείς εθελοντές η φαρμακοκινητική του fondaparinux είναι γραμμική, όταν χορηγείται υποδορίως, στο δοσολογικό εύρος μεταξύ 2 και 8 mg. Μετά από εφάπαξ ημερήσια δόση, τα επίπεδα σταθερής κατάστασης στο πλάσμα επιτυγχάνονται μετά από 3 έως 4 ημέρες, με μία αύξηση του C_{max} και του AUC της τάξεως του 1,3.

Οι μέσες εκτιμήσεις (CV%) για τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους σταθερής κατάστασης του fondaparinux σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αρθροπλαστική χειρουργική επέμβαση ισχίου και ελάμβαναν fondaparinux 2,5 mg ημερησίως είναι: $C_{max} \text{ (mg/l)} - 0,39 \text{ (31\%)}$, $T_{max} \text{ (h)} - 2,8 \text{ (18\%)}$ και $C_{min} \text{ (mg/l)} - 0,14 \text{ (56\%)}$. Σε ασθενείς με κάταγμα ισχίου, σε συνδυασμό με τη μεγάλη τους ηλικία, οι συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης του fondaparinux στο πλάσμα είναι: $C_{max} \text{ (mg/l)} - 0,50 \text{ (32\%)}$, $C_{min} \text{ (mg/l)} - 0,19 \text{ (58\%)}$.

Στη θεραπεία της ΕΒΦΘ και της ΠΕ, σε ασθενείς που ελάμβαναν fondaparinux 5 mg (βάρος σώματος < 50 kg), 7,5 mg (βάρος σώματος 50-100 kg, συμπεριλαμβανομένων) και 10 mg (βάρος σώματος > 100 kg) μία φορά την ημέρα, οι δοσολογίες, προσαρμοσμένες στο σωματικό βάρος, παρέχουν παρόμοια έκθεση σε όλες τις κατηγορίες του εύρους του σωματικού βάρους. Οι μέσες εκτιμήσεις (CV%) για τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους του fondaparinux, σε ή κατάσταση επίπεδα, όπως αξιολογήθηκαν σε ασθενείς με ΦΘΕ που λάμβαναν το προτεινόμενο δοσολογικό σχήμα fondaparinux μία φορά ημερησίως είναι: $C_{max} \text{ (mg/l)} - 1,41 \text{ (23\%)}$, $T_{max} \text{ (h)} - 2,4 \text{ (8\%)}$ και $C_{min} \text{ (mg/l)} - 0,52 \text{ (45\%)}$. Οι σχετικές ποσοτώσεις 5^{ης} και 95^{ης} τάξεως είναι αντίστοιχα 0,97 και 1,92 για το $C_{max} \text{ (mg/l)}$ και 0,24 και 0,95 για το $C_{min} \text{ (mg/l)}$.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής του fondaparinux είναι περιορισμένος (7 – 11 litres). *In vitro*, το fondaparinux δεσμεύεται σημαντικά και εξειδικευμένα με την πρωτεΐνη της αντιθρομβίνης με δέσμευση σε δοσο-εξαρτώμενη συγκέντρωση πλάσματος (98,6% έως 97,0% στο εύρος συγκεντρώσεων από 0,5 έως 2 mg/l). Το fondaparinux δεν δεσμεύεται σημαντικά με τις άλλες πρωτεΐνες του πλάσματος, συμπεριλαμβανομένου του αιμοπεταλιακού παράγοντα 4 (PF4).

Εφόσον το fondaparinux δεν δεσμεύεται σημαντικά με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, εκτός από την αντιθρομβίνη, δεν αναμένεται κάποια αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα λόγω εκτόπισής του από τις θέσεις πρωτεϊνικής δέσμευσης.

Βιομετατροπή

Αν και δεν έχει αξιολογηθεί πλήρως, δεν υπάρχουν στοιχεία για το μεταβολισμό του fondaparinux και ιδιαίτερα για το σχηματισμό ενεργών μεταβολιτών.

Το fondaparinux δεν αναστέλλει τη δράση του κυτοχρώματος CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ή CYP3A4) *in vitro*. Επομένως, το fondaparinux δεν αναμένεται να αλληλεπιδρά με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα *in vivo* λόγω παρεμβολής του στο μεταβολισμό μέσω κυτοχρώματος.

Απομάκρυνση

Η ημιζωή απομάκρυνσης ($t_{1/2}$) είναι περίπου 17 ώρες σε υγιή νεαρά άτομα και περίπου 21 ώρες σε υγιείς ηλικιωμένους. Το fondaparinux απεκκρίνεται σε ποσοστό 64 – 77 % από τα νεφρά, αμετάβλητο.

Ειδικές κατηγορίες ασθενών:

Παιδιά - Υπάρχουν διαθέσιμα περιορισμένα δεδομένα για παιδιατρικούς ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.1).

Ηλικιωμένοι ασθενείς - Η νεφρική λειτουργία πιθανόν μειώνεται με την πάροδο της ηλικίας και η ικανότητα απομάκρυνσης του fondaparinux πιθανόν να μειώνεται στους ηλικιωμένους. Σε ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών που υποβλήθηκαν σε ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση και έλαβαν fondaparinux 2,5 mg μία φορά την ημέρα, η τιμή της κάθαρσης στο πλάσμα ήταν 1,2 έως 1,4 φορές μικρότερη σε σχέση με ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών. Μία παρόμοια κατάσταση παρατηρείται στη θεραπεία ασθενών που πάσχουν από ΕΒΦΘ και ΠΕ.

Νεφρική ανεπάρκεια - Σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης > 80 ml/min), που έχουν υποβληθεί σε ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση και λαμβάνουν fondaparinux 2.5 mg μία φορά ημερησίως, η κάθαρση του πλάσματος είναι 1,2 έως 1,4 φορές μικρότερη σε ασθενείς με ήπια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 50 έως 80 ml/min) και κατά μέσο όρο 2 φορές χαμηλότερη σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 30 έως 50 ml/min). Στη σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min), η κάθαρση στο πλάσμα είναι περίπου 5 φορές μικρότερη από ότι στη φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Οι συσχετιζόμενες τελικές τιμές του χρόνου ημι ζωής είναι 29 ώρες σε ασθενείς με μέτρια και 72 ώρες σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια. Μία παρόμοια κατάσταση παρατηρείται στη θεραπεία ασθενών που πάσχουν από ΕΒΦΘ και ΠΕ.

Βάρος σώματος - Η κάθαρση του fondaparinux στο πλάσμα αυξάνεται με το βάρος του σώματος (9% αύξηση ανά 10 kg).

Φύλο - Δεν έχουν παρατηρηθεί διαφορές μεταξύ των δυο φύλων μετά την προσαρμογή ανάλογα με το σωματικό βάρος.

Φυλή - Φαρμακοκινητικές διαφορές που να οφείλονται στη φυλή δεν έχουν μελετηθεί προοπτικά. Όμως, μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε Ασιάτες (Ιάπωνες), υγιείς εθελοντές, δεν αποκάλυψαν ένα διαφορετικό φαρμακοκινητικό προφίλ σε σύγκριση με Καυκάσιους, υγιείς εθελοντές. Παρομοίως, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ έγχρωμων και Καυκάσιων ασθενών που υποβλήθηκαν σε ορθοπεδική επέμβαση.

Ηπατική ανεπάρκεια – Μετά από εφάπαξ, υποδόρια δόση fondaparinux σε άτομα με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (Child-Pugh Κατηγορία Β), η συνολική (δηλαδή, δεσμευμένη και ελεύθερη) C_{max} και AUC μειώθηκαν κατά 22% και 39% αντίστοιχα, συγκριτικά με ατόμων που είχαν φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Οι μικρότερες συγκεντρώσεις πλάσματος του fondaparinux αποδόθηκαν στην μειωμένη δέσμευση από την ΑΤΙΠ, εξ αιτίας μειωμένων συγκεντρώσεων ΑΤΙΠ στο πλάσμα σε άτομα με ηπατική ανεπάρκεια, με αποτέλεσμα αυξημένη νεφρική κάθαρση του fondaparinux. Κατά συνέπεια οι συγκεντρώσεις του ελεύθερου fondaparinux αναμένεται να παραμένουν αμετάβλητες σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια και επομένως δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης με

βάση την φαρμακοκινητική του.

Η φαρμακοκινητική του fondaparinux δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας και γονοτοξικότητας. Οι μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων και τοξικότητας στην αναπαραγωγή δεν δείχνουν κάποιο ειδικό κίνδυνο αλλά δεν παρέχουν επαρκή στοιχεία για τα περιθώρια ασφάλειας λόγω της περιορισμένης έκθεσης των πειραματόζωων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Χλωριούχο νάτριο
Ενέσιμο ύδωρ
Υδροχλωρικό οξύ
Υδροξείδιο του νατρίου

6.2 Ασυμβατότητες

Λόγω έλλειψης μελετών συμβατότητας, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C. Μην καταψύχετε.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυαλί τύπου I (1 ml) στο οποίο προσαρμόζεται βελόνα 27 gauge x 12,7 mm και μηχανισμό τερματισμού του εμβόλου από ελαστομερές χλωροβουτύλιο.

Το Arixtra 7,5 mg/0,6 ml διατίθεται σε συσκευασίες των 2, 7, 10 και 20 προγεμισμένων συρίγγων. Υπάρχουν δύο τύποι συρίγγων:

- σύριγγα με φούξια πώμα και αυτόματο σύστημα ασφάλειας
 - σύριγγα με φούξια πώμα και χειροκίνητο σύστημα ασφαλείας
- Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Η υποδόρια ένεση χορηγείται με τον ίδιο τρόπο όπως με την κλασσική σύριγγα.

Πριν τη χορήγηση τα παρεντερικά διαλύματα θα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για την ύπαρξη σωματιδίων και την αλλοίωση του χρώματος.

Οδηγίες για την αυτοχορήγηση αναφέρονται στο Φύλλο Οδηγιών Χρήσης.

Οι προγεμισμένες σύριγγες του Arixtra σχεδιάστηκαν με ένα σύστημα προστασίας για την πρόληψη

του τραυματισμού από το τρύπημα της βελόνας μετά την ένεση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για μία μόνο χρήση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Viatri Healthcare Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart
Dublin 15,
DUBLIN
Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Μαρτίου 2002
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 21 Μαρτίου 2007

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

16 Φεβρουαρίου 2024

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Arixtra 10 mg/0,8 ml ενέσιμο διάλυμα, προγεμισμένη σύριγγα.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 10 mg fondaparinux sodium σε 0,8 ml ενέσιμο διάλυμα.

Έκδοχα με γνωστές δράσεις: Περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση και επομένως είναι ουσιαστικά ελεύθερο νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.

Το διάλυμα είναι ένα διαυγές και άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο υγρό.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία ενηλίκων με οξεία εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (ΕΒΦΘ) και θεραπεία της οξείας πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) εκτός από ασθενείς αιμοδυναμικώς ασταθείς ή ασθενείς που χρειάζονται θρομβόλυση ή πνευμονική εμβολεκτομή.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του fondaparinux είναι 7,5 mg (ασθενείς με βάρος σώματος ≥ 50 , ≤ 100 kg) μία φορά την ημέρα, χορηγούμενη με υποδόρια ένεση. Για ασθενείς με βάρος σώματος < 50 kg, η συνιστώμενη δόση είναι 5 mg. Για ασθενείς με βάρος σώματος > 100 kg, η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg.

Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί για τουλάχιστον 5 ημέρες και μέχρι να καθιερωθεί επαρκής αντιπηκτική αγωγή από το στόμα (International Normalized Ratio 2 έως 3). Η έναρξη της συγχρηγούμενης από το στόμα αντιπηκτικής αγωγής θα πρέπει να γίνεται όσο το δυνατόν συντομότερα και συνήθως εντός 72 ωρών. Ο μέσος όρος διάρκειας της χορήγησης σε κλινικές μελέτες ήταν 7 ημέρες και η κλινική εμπειρία για αγωγή μεγαλύτερη των 10 ημερών είναι περιορισμένη.

Ειδικές κατηγορίες ασθενών

Ηλικιωμένοι - Δε χρειάζεται προσαρμογή της δοσολογίας. Σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών, το Arixtra θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, καθώς η νεφρική λειτουργία ελαττώνεται με την ηλικία (βλέπε παράγραφο 4.4).

Νεφρική ανεπάρκεια - Το fondaparinux θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.4).

Δεν υπάρχει εμπειρία στην υπο-ομάδα των ασθενών με υψηλό σωματικό βάρος (> 100 kg) και μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 30-50 ml/min). Σε αυτή την υπο-ομάδα, μετά από την αρχική ημερήσια δόση των 10 mg, πρέπει να εξετάζεται μείωση της ημερήσιας δόσης στα 7.5 mg, ανάλογα με το φαρμακοκινητικό μοντέλο (βλέπε παράγραφο 4.4).

Το fondaparinux δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) (βλέπε παράγραφο 4.3).

Ηπατική ανεπάρκεια - Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική ανεπάρκεια. Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, το fondaparinux θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή καθώς αυτή η ομάδα ασθενών δεν έχει μελετηθεί (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιά - Το fondaparinux δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 17 ετών, λόγω απουσίας στοιχείων ασφάλειας και αποτελεσματικότητας (βλέπε παραγράφους 5.1 και 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Το fondaparinux χορηγείται με υποδόρια ένεση ενώ ο ασθενής είναι σε κατάκλιση. Οι περιοχές της ένεσης θα πρέπει να εναλλάσσονται μεταξύ του αριστερού και του δεξιού προσθιοπλάγιου και αριστερού και δεξιού οπισθοπλάγιου κοιλιακού τοιχώματος. Για την αποφυγή απώλειας φαρμάκου όταν χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη σύριγγα, μην απομακρύνετε τη φυσαλίδα αέρος από τη σύριγγα πριν την ένεση. Η βελόνα πρέπει να εισέρχεται κάθετα, σε όλο της το μήκος, στη δερματική πτυχή που δημιουργείται μεταξύ του δείκτη και του αντίχειρα. Η πτυχή του δέρματος πρέπει να διατηρείται καθ' όλη τη διάρκεια της έγχυσης.

Για επιπρόσθετες οδηγίες σχετικά με τη χρήση, το χειρισμό και την απόρριψη βλέπε παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

- γνωστή υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- κλινικά σοβαρή, ενεργός αιμορραγία
- οξεία βακτηριδιακή ενδοκαρδίτιδα
- σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το fondaparinux προορίζεται για υποδόρια χρήση μόνο. Δεν θα πρέπει να χορηγείται ενδομυϊκά.

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία από τη θεραπεία με fondaparinux αιμοδυναμικώς ασταθών ασθενών και καθόλου εμπειρία σε ασθενείς που χρειάζονται θρομβόλυση, εμβολεκτομή ή τοποθέτηση φίλτρου στην κάτω κοίλη φλέβα.

Αιμορραγία

Το fondaparinux θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, όπως αυτούς με συγγενείς ή επίκτητες αιμορραγικές διαταραχές (π.χ. αριθμός αιμοπεταλίων < 50.000/mm³), ενεργό ελκώδη γαστρεντερική νόσο και πρόσφατη ενδοκρανιακή αιμορραγία ή αμέσως μετά από χειρουργικές επεμβάσεις στον εγκέφαλο, το νωτιαίο μυελό ή τους οφθαλμούς και σε ειδικές κατηγορίες ασθενών, όπως φαίνεται παρακάτω.

Όπως με τα άλλα αντιπηκτικά, το fondaparinux θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί πρόσφατα σε επέμβαση (< 3 ημέρες) και μόνο εφόσον έχει επιτευχθεί η χειρουργική αιμόσταση.

Φαρμακευτικοί παράγοντες οι οποίοι μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας δεν θα πρέπει να συγχωρηγούνται με το fondaparinux. Αυτοί οι παράγοντες συμπεριλαμβάνουν δεσιρουδίνη, ινωδολυτικούς παράγοντες, ανταγωνιστές των υποδοχέων της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa, ηπαρίνη, ηπαρινοειδή, ή Ηπαρίνη Χαμηλού Μοριακού Βάρους (HXMΒ). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας της ΦΘΕ, ταυτόχρονη αγωγή με ανταγωνιστές βιταμίνης Κ, πρέπει να χορηγείται σύμφωνα με τις οδηγίες της παραγράφου 4.5. Άλλα αντιαιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα (ακετυλοσαλικυλικό οξύ, διπυριδαμόλη ή σουλφινπυραζόνη, τικλοπιδίνη ή κλοπιδογρέλη) και Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη

Φάρμακα θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή. Εάν η συγχορήγηση είναι απαραίτητη, απαιτείται στενή παρακολούθηση.

Νωτιαία / Επισκληρίδιος αναισθησία

Σε ασθενείς που λαμβάνουν fondaparinux για τη θεραπεία της ΦΘΕ και όχι προφυλακτικώς, σε περίπτωση χειρουργικής επέμβασης δεν πρέπει να χρησιμοποιείται νωτιαία/επισκληρίδια αναισθησία.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Τα ηλικιωμένα άτομα έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Επειδή η νεφρική λειτουργία, γενικά, ελαττώνεται με την ηλικία, οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν μειωμένη απέκκριση και αύξηση στην έκθεση στο fondaparinux (βλέπε παράγραφο 5.2). Τα ποσοστά εμφάνισης αιμορραγικών επεισοδίων σε ασθενείς που λαμβάνουν το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ ή της ΠΕ, ηλικίας < 65 ετών, 65-75 ετών και > 75 ετών ήταν 3,0%, 4,5% και 6,5%, αντιστοίχως. Τα αντίστοιχα ποσοστά σε ασθενείς που λάμβαναν το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα ενοξαπαρίνη στη θεραπεία της ΕΒΦΘ ήταν 2,5%, 3,6% και 8,3% αντίστοιχα, ενώ τα ποσοστά σε ασθενείς που λάμβαναν το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης (UFH) στη θεραπεία της ΠΕ ήταν 5,5%, 6,6% και 7,4%, αντιστοίχως. Το fondaparinux θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.2).

Χαμηλό σωματικό βάρος

Η κλινική εμπειρία είναι περιορισμένη σε ασθενείς με βάρος σώματος < 50 kg. Το fondaparinux θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στην ημερήσια δόση των 5 mg σε αυτή την ομάδα ασθενών (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Νεφρική ανεπάρκεια

Ο κίνδυνος αιμορραγίας αυξάνει με την αυξανόμενη νεφρική ανεπάρκεια. Το fondaparinux είναι γνωστό ότι απεκκρίνεται κυρίως από τα νεφρά. Τα ποσοστά αιμορραγικών επεισοδίων σε ασθενείς που λαμβάνουν το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ ή της ΠΕ με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, ήπια νεφρική ανεπάρκεια, μέτρια νεφρική ανεπάρκεια και σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ήταν 3,0% (34/1.132), 4,4% (32/733), 6,6% (21/318) και 14,5% (8/55) αντιστοίχως. Τα αντίστοιχα ποσοστά σε ασθενείς που λάμβαναν το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα ενοξαπαρίνη για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ ήταν 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) και 11,1% (2/18) αντίστοιχα, ενώ τα ποσοστά σε ασθενείς που λάμβαναν το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης (UFH) για τη θεραπεία της ΠΕ ήταν 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) και 10,7% (3/28), αντιστοίχως.

Το fondaparinux αντενδείκνυται στη σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min) και θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 30-50 ml/min). Η διάρκεια της αγωγής δεν θα πρέπει να ξεπερνά αυτήν που έχει αξιολογηθεί κατά την κλινική μελέτη (μέση διάρκεια 7 ημέρες) (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.3 και 5.2).

Δεν υπάρχει εμπειρία στην υπο-ομάδα των ασθενών με υψηλό σωματικό βάρος (> 100 kg) και μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 30-50 ml/min). Το fondaparinux θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Μετά την αρχική ημερήσια δόση των 10 mg, θα πρέπει εξετάζεται η μείωση της ημερήσιας δόσης στα 7,5 mg, ανάλογα με το φαρμακοκινητικό μοντέλο. (βλέπε παράγραφο 4.2).

Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια

Η χρήση του fondaparinux θα πρέπει να γίνεται με προσοχή επειδή υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας λόγω της ανεπάρκειας των παραγόντων πήξεως σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια. (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ασθενείς με Ηπαρινο-Εξαρτώμενη Θρομβοκυτοπενία

Το fondaparinux θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό θρομβοκυτοπενίας από ηπαρίνη. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του fondaparinux δεν έχει μελετηθεί συστηματικά στην θρομβοκυτοπενία από ηπαρίνη τύπου II. Το fondaparinux δεν δεσμεύεται στον αιμοπεταλιακό παράγοντα 4 και δεν παρουσιάζει συνήθως διασταυρούμενη

αντίδραση με τον ορό ασθενών με Ηπαρινο-Εξαρτώμενη Θρομβοκυτοπενία (HIT) τύπου II. Ωστόσο έχουν ληφθεί σπάνιες αυθόρμητες αναφορές για HIT σε ασθενείς που λάμβαναν fondaparinux.

Αλλεργία στο λάτεξ

Το προστατευτικό της βελόνας της προγεμισμένης σύριγγας περιέχει ξηρό φυσικό ελαστικό από λάτεξ το οποίο δυνητικά μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις σε άτομα με ευαισθησία στο λάτεξ.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ο κίνδυνος αιμορραγίας μπορεί να επιδεινωθεί μετά από συγχρόνηση του fondaparinux με άλλους φαρμακευτικούς παράγοντες που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε κλινικές μελέτες που γίνονται με το fondaparinux, αντιπηκτικά που χορηγούνται από το στόμα (βαρφαρίνη) δεν επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική του fondaparinux. Στη δόση των 10 mg που χρησιμοποιήθηκε στις μελέτες αλληλεπίδρασης, το fondaparinux δεν επηρεάζει την αντιπηκτική δραστηριότητα (INR) της βαρφαρίνης.

Αναστολείς των αιμοπεταλίων (ακετυλοσαλικυλικό οξύ), μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (πιροξικάμη) και η διγοξίνη δεν επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική του fondaparinux. Στη δόση των 10 mg που χρησιμοποιήθηκε στις μελέτες αλληλεπίδρασης, το fondaparinux δεν επηρέασε ούτε το χρόνο αιμορραγίας κατά τη θεραπεία με ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή με πιροξικάμη, ούτε τη φαρμακοκινητική της διγοξίνης σε σταθερή κατάσταση.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με την έκθεση κατά την εγκυμοσύνη. Μελέτες σε πειραματόζωα είναι ανεπαρκείς όσον αφορά την επίδραση στην εγκυμοσύνη, την ανάπτυξη του εμβρύου, τον τοκετό και τη μεταγεννητική ανάπτυξη λόγω περιορισμένης έκθεσης. Το fondaparinux δεν θα πρέπει να συνταγογραφείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν είναι απολύτως απαραίτητο.

Γαλουχία

Το fondaparinux εκκρίνεται στο γάλα των αρουραίων, αλλά δεν είναι γνωστό εάν εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Ο θηλασμός δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με fondaparinux. Παρόλα αυτά, η απορρόφηση από του στόματος από ένα παιδί, δεν είναι πιθανή.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την επίδραση του fondaparinux στην ανθρώπινη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν δείχνουν κάποια επίδραση στη γονιμότητα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με την επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι συχνότερα αναφερθείσες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες με το fondaparinux είναι αιμορραγικές επιπλοκές (σε διάφορα σημεία συμπεριλαμβανομένων σπάνιων περιπτώσεων ενδοκρανιακών/ενδοεγκεφαλικών και οπισθοπεριτοναϊκών αιμορραγιών). Το fondaparinux θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η ασφάλεια του fondaparinux αξιολογήθηκε σε:

- 3.595 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μείζονα ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση των κάτω άκρων και έλαβαν αγωγή για διάστημα μέχρι 9 ημέρες (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml και Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 327 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επέμβαση κατάγματος ισχίου και έλαβαν αγωγή για διάστημα 3 εβδομάδων μετά την αρχική προληπτική αγωγή μιας εβδομάδας (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml και Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 1.407 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση κοιλίας και έλαβαν αγωγή για διάστημα έως και 9 ημερών (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml και Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 425 παθολογικούς (μη χειρουργικούς) ασθενείς που αντιμετωπίζουν κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολικών επιπλοκών και είναι υπό αγωγή για διάστημα μέχρι 14 ημέρες (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml και Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 10.057 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ACS) με ασταθή στηθάγχη ή έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST (UA/NSTEMI) (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 6.036 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για οξύ στεφανιαίο σύνδρομο με έμφραγμα μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST (STEMI) (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 2.517 ασθενείς που έλαβαν αγωγή για φλεβική θρομβοεμβολή με fondaparinux για μέσο διάστημα 7 ημερών (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml και Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες θα πρέπει να ερμηνεύονται στα πλαίσια των ενδείξεων της χειρουργικής επέμβασης και της ιατρικής. Το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν στο πρόγραμμα των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων είναι όμοιο με τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο που εντοπίστηκαν στην προφύλαξη έναντι ΦΘΕ.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται στη συνέχεια κατά κατηγορία/οργανικό σύστημα και κατά συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Κατηγορία/οργανικό σύστημα κατά MedDRA	συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			μετεγχειρητικές λοιμώξεις χειρουργικού τραύματος
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	αναιμία, μετεγχειρητική αιμορραγία, μητρορραγία*, αιμόπτυση, αιματουρία, αιμάτωμα, ουλορραγία, πορφύρα, επίσταξη, αιμορραγία γαστρεντερικού, αίμαρθρο*, οφθαλμική αιμορραγία*, εκχυμώσεις*	θρομβοκυττοπενία, θρομβοκυτταραιμία, διαταραχές αιμοπεταλίων, διαταραχές πήξης	οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία*, ηπατική, ενδοκρανιακή/ ενδοεγκεφαλική αιμορραγία*
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			αλλεργική αντίδραση (συμπεριλαμβανομένων πολύ σπάνιων αναφορών για αγγειοοίδημα, αναφυλακτοειδή/ αναφυλακτική αντίδραση)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα κατά MedDRA	συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			υποκαλιαιμία, αύξηση του μη-πρωτεϊνικού αζώτου (N _{pn}) ^{1*}
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		κεφαλαλγία	αγχώδης διαταραχή, σύγχυση, ζάλη, υπνηλία, ίλιγγος
Αγγειακές διαταραχές			υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		δύσπνοια	βήχας
Διαταραχές του γαστρεντερικού		ναυτία, έμετος	κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, γαστρίτιδα, δυσκοιλιότητα, διάρροια
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, αύξηση ηπατικών ενζύμων	χολερυθριναιμία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		ερυθματώδες εξάνθημα, κνησμός	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		οίδημα, περιφερικό οίδημα, πόνος, πυρετός, πόνος στο στήθος, εκκρίσεις των τραυμάτων	αντίδραση στο σημείο της ένεσης, άλγος κάτω άκρων, κόπωση, εξάψεις, συγκοπικό επεισόδιο, ερυθρότητα προσώπου, οίδημα γεννητικών οργάνων

⁽¹⁾ N_{pn} σημαίνει μη πρωτεϊνικό άζωτο, όπως ουρία, ουρικό οξύ, αμινοξύ κ.λπ.

* Ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν σε υψηλότερες δόσεις των 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml και 10 mg/0,8 ml.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284

4.9 Υπερδοσολογία

Δοσολογία fondaparinux μεγαλύτερη του συνιστώμενου δοσολογικού σχήματος, μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του κινδύνου αιμορραγίας. Δεν υπάρχει κανένα γνωστό αντίδοτο του fondaparinux.

Υπερδοσολογία συσχετιζόμενη με αιμορραγικές επιπλοκές θα πρέπει να οδηγήσει σε διακοπή της θεραπείας και έρευνα της αρχικής αιτιολογίας.

Θα πρέπει να εξετάζεται η έναρξη της κατάλληλης θεραπευτικής αντιμετώπισης, όπως χειρουργική αιμόσταση, αντικατάσταση αίματος, μετάγγιση νωπού πλάσματος ή πλασμαφαίρεση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιθρομβωτικοί παράγοντες

Κωδικός ATC: B01AX05

Φαρμακοδυναμική δράση

Το fondaparinux είναι ένας συνθετικός και εκλεκτικός αναστολέας του ενεργοποιημένου Παράγοντα X (Xa). Η αντιθρομβωτική δράση του fondaparinux είναι αποτέλεσμα της εκλεκτικής αναστολής του Παράγοντα Xa μέσω της αντιθρομβίνης III (αντιθρομβίνη). Με την εκλεκτική δέσμευσή του στην αντιθρομβίνη, το fondaparinux ενισχύει (κατά 300 περίπου φορές) την ενδογενή αναστολή που ασκεί η αντιθρομβίνη στον Παράγοντα Xa. Η αδρανοποίηση του Παράγοντα Xa αναστέλλει τον καταρράκτη της πήξης του αίματος με αποτέλεσμα το μη σχηματισμό θρομβίνης και τη δημιουργία θρόμβου. Το fondaparinux δεν απενεργοποιεί τη θρομβίνη (ενεργοποιημένος Παράγοντας II) και δεν επιδρά στα αιμοπετάλια.

Στα θεραπευτικά δοσολογικά σχήματα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία, το fondaparinux δεν επηρεάζει, σε κλινικά σημαντική έκταση, τις συνήθεις εργαστηριακές δοκιμασίες της πήξεως, όπως το χρόνο ενεργού θρομβοπλαστίνης (aPTT), το χρόνο ενεργής πήξης (ACT) ή το χρόνο προθρομβίνης (PT)/INR στο πλάσμα ούτε το χρόνο αιμορραγίας, ή την ινωδολυτική δραστηριότητα. Ωστόσο, έχουν ληφθεί σπάνιες αυθόρμητες αναφορές για επιμήκυνση του aPTT. Σε υψηλότερες δόσεις, μπορεί να παρουσιαστούν μέτριες μεταβολές στο aPTT. Στη δόση των 10 mg που χρησιμοποιήθηκε στις μελέτες αλληλεπίδρασης, το fondaparinux δεν επηρέασε σημαντικά την αντιπηκτική δραστηριότητα (INR) της βαρφαρίνης.

Το fondaparinux δεν προκαλεί συνήθως διασταυρούμενη αντίδραση με τον ορό ασθενών με ηπαρινο-εξαρτώμενη θρομβοκυτοπενία (HIT). Ωστόσο, έχουν ληφθεί σπάνιες αυθόρμητες αναφορές HIT σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με fondaparinux.

Κλινικές μελέτες

Το πρόγραμμα κλινικών μελετών του fondaparinux στη θεραπεία της Φλεβικής Θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) σχεδιάστηκε για να δείξει την αποτελεσματικότητα του fondaparinux στη θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της Πνευμονικής Εμβολής (ΠΕ). Περισσότεροι από 4.874 ασθενείς συμμετείχαν σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες φάσης II και III.

Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης

Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, κλινική μελέτη σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη διάγνωση της οξείας συμπτωματικής ΕΒΦΘ, το fondaparinux 5 mg (βάρος σώματος < 50 kg), 7,5 mg (βάρος σώματος ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) ή 10 mg (βάρος σώματος > 100 kg) υποδορίως μία φορά την ημέρα,

συγκρίθηκε με νατριούχο ενοξαπαρίνη 1 mg/kg, υποδορίως δύο φορές την ημέρα. Συνολικά, 2.192 ασθενείς έλαβαν αγωγή. Και στις δύο ομάδες οι ασθενείς έλαβαν αγωγή για τουλάχιστον 5 ημέρες και μέχρι 26 ημέρες (μέση τιμή 7 ημέρες). Και οι δύο ομάδες ασθενών έλαβαν θεραπευτική αγωγή με ανταγωνιστή της Βιταμίνης Κ που συνήθως άρχιζε εντός 72 ωρών μετά την πρώτη χορήγηση του φαρμάκου υπό μελέτη και συνεχιζόταν για 90±7 ημέρες, με τακτικές προσαρμογές της δοσολογίας ώστε να επιτευχθεί INR μέση τιμή 2-3. Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η σύνθετη επιβεβαιωμένη συμπτωματική υποτροπιάζουσα μη θανατηφόρος ΦΘΕ και θανατηφόρος φλεβική θρομβοεμβολή που αναφέρθηκε μέχρι την ημέρα 97. Παρουσιάστηκε ότι η θεραπεία με fondaparinux δεν είναι κατώτερη της θεραπείας με ενοξαπαρίνη (ποσοστά ΦΘΕ 3,9% και 4,1%, αντίστοιχα).

Παρατηρήθηκε μείζων αιμορραγία κατά το αρχικό διάστημα θεραπείας σε ποσοστό 1,1% των ασθενών υπό αγωγή με fondaparinux σε σύγκριση με 1,2% με ενοξαπαρίνη.

Θεραπεία της Πνευμονικής Εμβολής

Μια τυχαιοποιημένη, ανοιχτής επισήμανσης, κλινική μελέτη διενεργήθηκε σε ασθενείς με οξεία συμπτωματική πνευμονική εμβολή. Η διάγνωση επιβεβαιώθηκε με αντικειμενικές δοκιμασίες (σπινθηρογράφημα πνεύμονα (lung scan), πνευμονική αγγειογραφία ή ελικοειδής αξονική τομογραφία (spiral CT scan)). Ασθενείς που χρειάζονται θρομβόλυση, εμβολεκτομή ή τοποθέτηση φίλτρου στην κάτω κοίλη φλέβα αποκλείστηκαν. Οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς μπορεί να ήταν υπό αγωγή με μη-κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH) κατά το στάδιο επιλογής, αλλά εάν οι ασθενείς ήταν υπό αγωγή για διάστημα μεγαλύτερο των 24 ωρών με θεραπευτικές δόσεις αντιπηκτικών ή με μη ελεγχόμενη υπέρταση, τότε αποκλείονταν από τη μελέτη. Το fondaparinux 5 mg (βάρους σώματος < 50 kg), 7,5 mg (βάρους σώματος ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) ή 10 mg (βάρους σώματος > 100 kg) υποδορίως μία φορά την ημέρα, συγκρίθηκε με τη μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη IV bolus (5.000 IU) που ακολουθείται από συνεχή ενδοφλέβια έγχυση που προσαρμόζεται για να διατηρήσει 1,5-2,5 φορές την τιμή ελέγχου του aPTT. Συνολικά, 2.184 ασθενείς έλαβαν αγωγή. Και στις δύο ομάδες οι ασθενείς έλαβαν αγωγή για τουλάχιστον 5 ημέρες και μέχρι 22 ημέρες (μέση τιμή 7 ημέρες). Και οι δύο ομάδες ασθενών έλαβαν θεραπευτική αγωγή με ανταγωνιστή της Βιταμίνης Κ που συνήθως άρχιζε εντός 72 ωρών μετά την πρώτη χορήγηση του φαρμάκου υπό μελέτη και συνεχιζόταν για 90±7 ημέρες, με τακτικές προσαρμογές στη δοσολογία ώστε να επιτευχθεί INR με τιμή 2-3. Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η σύνθετη επιβεβαιωμένη συμπτωματική υποτροπιάζουσα μη θανατηφόρος ΦΘΕ και θανατηφόρος φλεβική θρομβοεμβολή που αναφέρθηκε μέχρι την ημέρα 97. Παρουσιάστηκε ότι η Η θεραπεία με fondaparinux δεν είναι κατώτερη της μη-κλασματοποιημένης ηπαρίνης (ποσοστά ΦΘΕ 3,8% και 5,0%, αντίστοιχα).

Παρατηρήθηκε μείζων αιμορραγία κατά το αρχικό διάστημα θεραπείας σε ποσοστό 1,3% των ασθενών υπό αγωγή με fondaparinux σε σύγκριση με 1,1% με μη-κλασματοποιημένη ηπαρίνη.

Πιλοτική μελέτη εύρεσης δόσης και φαρμακοκινητικής του fondaparinux σε παιδιά με εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση

Σε μία ανοικτή μελέτη, 24 παιδιατρικών ασθενών (n=10, ηλικίας 1 έως ≤ 5 ετών, εύρος βάρους 8-20 kg; n=7, ηλικίας 6 έως ≤ 12 ετών, εύρος βάρους 17-47 kg και n=7 ηλικίας 13 έως ≤ 18 ετών, εύρος βάρους 47-130 kg) με διάγνωση φλεβικής θρόμβωσης κατά την εισαγωγή στη μελέτη, χορηγήθηκε fondaparinux. Η πλειονότητα των ασθενών ήταν Ισπανικής καταγωγής (67%) και 58% ήταν άρρενες. Το fondaparinux χορηγήθηκε υποδόρια σε αρχική δόση 0,1 mg/kg άπαξ ημερησίως και η δόση ρυθμίστηκε να πετύχει τις μέγιστες συγκεντρώσεις fondaparinux sodium 0,5 έως 1 mg/L μετά από 4 ώρες. Η μέση διάρκεια θεραπείας σε αυτή τη μελέτη ήταν 3,5 ημέρες. Η πλειονότητα των ασθενών (88%) πέτυχε τις επιδιωκόμενες συγκεντρώσεις fondaparinux στις 4 ώρες μετά την πρώτη δόση fondaparinux. Δύο ασθενείς ανέφεραν αιμορραγία κατά τη διάρκεια της μελέτης. Ένας εμφάνισε υπερτασική εγκεφαλοπάθεια συνοδευόμενη από ενδοκρανιακή αιμορραγία την 5^η ημέρα θεραπείας με αποτέλεσμα τη διακοπή του fondaparinux. Ελάσσων αιμορρογία από το γαστρεντερικό αναφέρθηκε σε ένα άλλο ασθενή την 5^η ημέρα θεραπείας με αποτέλεσμα την παροδική διακοπή του fondaparinux. Δεν μπορεί να εξαχθεί συμπέρασμα σχετικά με την κλινική αποτελεσματικότητα σε αυτή την μη ελεγχόμενη μελέτη.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική του fondaparinux sodium προκύπτει από τις συγκεντρώσεις του fondaparinux στο πλάσμα, ποσοτικοποιημένες μέσω της anti-Xa δραστηριότητας. Μόνο το fondaparinux μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη βαθμονόμηση της μεθόδου προσδιορισμού της anti-Xa (τα διεθνή πρότυπα ηπαρίνης ή χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης δεν είναι κατάλληλα για τη χρήση αυτή). Ως αποτέλεσμα, η συγκέντρωση του fondaparinux εκφράζεται σε χιλιοστόγραμμα (mg).

Απορρόφηση

Μετά την υποδόρια χορήγηση, το fondaparinux απορροφάται πλήρως και άμεσα (απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα 100%). Μετά από εφάπαξ υποδόρια ένεση 2,5 mg fondaparinux σε νέους υγιείς εθελοντές, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (μέση $C_{\max}$ = 0,34 mg/l) επιτυγχάνεται 2 ώρες μετά τη δόση. Συγκεντρώσεις στο πλάσμα στο ήμισυ της μέσης τιμής του $C_{\max}$ επιτυγχάνονται 25 min μετά τη δόση.

Σε ηλικιωμένους υγιείς εθελοντές η φαρμακοκινητική του fondaparinux είναι γραμμική, όταν χορηγείται υποδορίως, στο δοσολογικό εύρος μεταξύ 2 και 8 mg. Μετά από εφάπαξ ημερήσια δόση, τα επίπεδα σταθερής κατάστασης στο πλάσμα επιτυγχάνονται μετά από 3 έως 4 ημέρες, με μία αύξηση του $C_{\max}$ και του AUC της τάξεως του 1,3.

Οι μέσες εκτιμήσεις (CV%) για τις (CV%) φαρμακοκινητικές παραμέτρους σταθερής κατάστασης του fondaparinux σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αρθροπλαστική χειρουργική επέμβαση ισχίου fondaparinux 2,5 mg ημερησίως είναι: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,39 (31%), $T_{\max}$ (h) – 2,8 (18%) και $C_{\min}$ (mg/l) – 0,14 (56%). Σε ασθενείς με κάταγμα ισχίου, σε συνδυασμό με τη μεγάλη τους ηλικία, οι συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης του fondaparinux στο πλάσμα είναι: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,50 (32%), $C_{\min}$ (mg/l) – 0,19 (58%).

Στη θεραπεία της ΕΒΦΘ και της ΠΕ, σε ασθενείς που ελάμβαναν fondaparinux 5 mg (βάρους σώματος < 50 kg), 7,5 mg (βάρους σώματος 50-100 kg, συμπεριλαμβανομένων) και 10 mg (βάρους σώματος > 100 kg) μία φορά την ημέρα, οι δοσολογίες, προσαρμοσμένες στο σωματικό βάρος, παρέχουν παρόμοια έκθεση σε όλες τις κατηγορίες του εύρους του σωματικού βάρους. Οι μέσες εκτιμήσεις (CV%) για τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους του fondaparinux, σε σταθερή ή κατάσταση σε ασθενείς με ΦΘΕ που λάμβαναν το προτεινόμενο δοσολογικό σχήμα fondaparinux μία φορά ημερησίως είναι: $C_{\max}$ (mg/l) – 1,41 (23%), $T_{\max}$ (h) – 2,4 (8%) και $C_{\min}$ (mg/l) – 0,52 (45%). Οι σχετικές ποσοστώσεις 5^{ης} και 95^{ης} τάξεως είναι αντίστοιχα 0,97 και 1,92 για το $C_{\max}$ (mg/l) και 0,24 και 0,95 για το $C_{\min}$ (mg/l).

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής του fondaparinux είναι περιορισμένος (7 – 11 litres). *In vitro*, το fondaparinux δεσμεύεται σημαντικά και εξειδικευμένα με την πρωτεΐνη της αντιθρομβίνης με δέσμευση σε δοσο-εξαρτώμενη συγκέντρωση πλάσματος (98,6% έως 97,0% στο εύρος συγκεντρώσεων από 0,5 έως 2 mg/l). Το fondaparinux δεν δεσμεύεται σημαντικά με τις άλλες πρωτεΐνες του πλάσματος, συμπεριλαμβανομένου του αιμοπεταλιακού παράγοντα 4 (PF4).

Εφόσον το fondaparinux δεν δεσμεύεται σημαντικά με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, εκτός από την αντιθρομβίνη, δεν αναμένεται κάποια αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα λόγω εκτόπισής του από τις θέσεις πρωτεϊνικής δέσμευσης.

Βιομετατροπή

Αν και δεν έχει αξιολογηθεί πλήρως, δεν υπάρχουν στοιχεία για το μεταβολισμό του fondaparinux και ιδιαίτερα για το σχηματισμό ενεργών μεταβολιτών.

Το fondaparinux δεν αναστέλλει τη δράση του κυτοχρώματος CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ή CYP3A4) *in vitro*. Επομένως, το fondaparinux δεν αναμένεται να αλληλεπιδρά με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα *in vivo* λόγω παρεμβολής του στο μεταβολισμό μέσω κυτοχρώματος.

Απομάκρυνση

Η ημιζωή απομάκρυνσης ($t_{1/2}$) είναι περίπου 17 ώρες σε υγιή νεαρά άτομα και περίπου 21 ώρες σε υγιείς ηλικιωμένους. Το fondaparinux απεκκρίνεται σε ποσοστό 64 – 77 % από τα νεφρά, αμετάβλητο.

Ειδικές κατηγορίες ασθενών:

Παιδιά - Υπάρχουν διαθέσιμα περιορισμένα δεδομένα για παιδιατρικούς ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.1).

Ηλικιωμένοι ασθενείς - Η νεφρική λειτουργία πιθανόν μειώνεται με την πάροδο της ηλικίας και η ικανότητα απομάκρυνσης του fondaparinux πιθανόν να μειώνεται στους ηλικιωμένους. Σε ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών που υποβλήθηκαν σε ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση και έλαβαν fondaparinux 2,5 mg μία φορά την ημέρα, η τιμή της κάθαρσης στο πλάσμα ήταν 1,2 έως 1,4 φορές μικρότερη σε σχέση με ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών. Μία παρόμοια κατάσταση παρατηρείται στη θεραπεία ασθενών που πάσχουν από ΕΒΦΘ και ΠΕ.

Νεφρική ανεπάρκεια - Σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης > 80 ml/min), που έχουν υποβληθεί σε ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση και λαμβάνουν fondaparinux 2.5 mg μία φορά ημερησίως, η κάθαρση του πλάσματος είναι 1,2 έως 1,4 φορές μικρότερη σε ασθενείς με ήπια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 50 έως 80 ml/min) και κατά μέσο όρο 2 φορές χαμηλότερη σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 30 έως 50 ml/min). Στη σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min), η κάθαρση στο πλάσμα είναι περίπου 5 φορές μικρότερη από ότι στη φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Οι συσχετιζόμενες τελικές τιμές του χρόνου ημι ζωής είναι 29 ώρες σε ασθενείς με μέτρια και 72 ώρες σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια. Μία παρόμοια κατάσταση παρατηρείται στη θεραπεία ασθενών που πάσχουν από ΕΒΦΘ και ΠΕ.

Βάρος σώματος - Η κάθαρση του fondaparinux στο πλάσμα αυξάνεται με το βάρος του σώματος (9% αύξηση ανά 10 kg).

Φύλο - Δεν έχουν παρατηρηθεί διαφορές μεταξύ των δυο φύλων μετά την προσαρμογή ανάλογα με το σωματικό βάρος.

Φυλή - Φαρμακοκινητικές διαφορές που να οφείλονται στη φυλή δεν έχουν μελετηθεί προοπτικά . Όμως, μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε Ασιάτες (Ιάπωνες), υγιείς εθελοντές, δεν αποκάλυψαν ένα διαφορετικό φαρμακοκινητικό προφίλ σε σύγκριση με Καυκάσιους, υγιείς εθελοντές. Παρομοίως, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ έγχρωμων και Καυκάσιων ασθενών που υποβλήθηκαν σε ορθοπεδική επέμβαση.

Ηπατική ανεπάρκεια – Μετά από εφάπαξ, υποδόρια δόση fondaparinux σε άτομα με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (Child-Pugh Κατηγορία B), η συνολική (δηλαδή, δεσμευμένη και ελεύθερη) C_{max} και AUC μειώθηκαν κατά 22% και 39% αντίστοιχα, συγκριτικά με ατόμων που είχαν φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Οι μικρότερες συγκεντρώσεις πλάσματος του fondaparinux αποδόθηκαν στην μειωμένη δέσμευση από την ΑΤΙΠ, εξ αιτίας μειωμένων συγκεντρώσεων ΑΤΙΠ στο πλάσμα σε άτομα με ηπατική ανεπάρκεια, με αποτέλεσμα αυξημένη νεφρική κάθαρση του fondaparinux. Κατά συνέπεια οι συγκεντρώσεις του ελεύθερου fondaparinux αναμένεται να παραμένουν αμετάβλητες σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια και επομένως δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης με βάση την φαρμακοκινητική του.

Η φαρμακοκινητική του fondaparinux δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας και γονοτοξικότητας. Οι μελέτες

επαναλαμβανόμενων δόσεων και τοξικότητας στην αναπαραγωγή δεν δείχνουν κάποιον ειδικό κίνδυνο αλλά δεν παρέχουν επαρκή στοιχεία για τα περιθώρια ασφάλειας λόγω της περιορισμένης έκθεσης των πειραματόζωνων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Χλωριούχο νάτριο
Ενέσιμο ύδωρ
Υδροχλωρικό οξύ
Υδροξείδιο του νατρίου

6.2 Ασυμβατότητες

Λόγω έλλειψης μελετών συμβατότητας, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C. Μην καταψύχετε.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυαλί τύπου I (1 ml) στο οποίο προσαρμόζεται βελόνα 27 gauge x 12,7 mm και μηχανισμό τερματισμού του εμβόλου από ελαστομερές χλωροβουτύλιο.

Το Arixtra 10 mg/0,8 ml διατίθεται σε συσκευασίες των 2, 7, 10 και 20 προγεμισμένων συρίγγων. Υπάρχουν δύο τύποι συρίγγων:

- σύριγγα με μωβ πώμα και αυτόματο σύστημα ασφάλειας
- σύριγγα με μωβ πώμα και χειροκίνητο σύστημα ασφαλείας

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Η υποδόρια ένεση χορηγείται με τον ίδιο τρόπο όπως με την κλασσική σύριγγα.

Πριν τη χορήγηση τα παρεντερικά διαλύματα θα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για την ύπαρξη σωματιδίων και την αλλοίωση του χρώματος.

Οδηγίες για την αυτοχορήγηση αναφέρονται στο Φύλλο Οδηγιών Χρήσης.

Οι προγεμισμένες σύριγγες του Arixtra σχεδιάστηκαν με ένα σύστημα προστασίας για την πρόληψη του τραυματισμού από το τρύπημα της βελόνας μετά την ένεση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για μία μόνο χρήση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Viatriis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart
Dublin 15,
DUBLIN
Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Μαρτίου 2002
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 21 Μαρτίου 2007

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

16 Φεβρουαρίου 2024

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.