

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

ARIXTRA

2,5 mg/0,5 ml, rastvor za injekcije u napunjenom špricu
fondaparinuks natrijum

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena šprica sadrži 2,5 mg fondaparinuks natrijuma u 0,5 ml rastvora za injekcije.

Pomoćne supstance sa poznatim djelovanjem: sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Lista pomoćnih supstanci navedena je u poglavlju 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekcije u napunjenom špricu
Rastvor je bistra i bezbojna tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Prevenција venske tromboembolije (VT) kod odraslih pacijenata koji se podvrgavaju velikim ortopedskim hirurškim zahvatima na donjim ekstremitetima (npr. operacije preloma kuka, velike operacije koljena ili ugradnja umjetnog kuka).

Prevenција venske tromboembolije (VT) kod odraslih pacijenata prilikom abdominalnih hirurških zahvata sa procijenjenim velikim rizikom nastanka komplikacija tromboembolije, kao što su pacijenti koji se podvrgavaju abdominalnom hirurškom zahvatu zbog karcinoma (vidjeti poglavlje 5.1).

Prevenција venske tromboembolije (VT) kod odraslih pacijenata koji su ocijenjeni da su pod visokim rizikom od nastanka komplikacija tromboembolije i čija je nepokretnost ili smanjena pokretnost izazvana nekim akutnim oboljenjem (npr. srčana insuficijencija i/ili akutne respiratorne bolesti i/ili akutne infektivne ili upalne bolesti).

Terapija nestabilne angine pektoris ili infarkta miokarda bez elevacije ST-segmenta (UA/NSTEMI) u odraslih osoba u kojih nije indicirano hitno (< 120 minuta) invazivno liječenje perkutanom koronarnom intervencijom (vidjeti poglavlje 4.4 i 5.1).

Terapija infarkta miokarda sa elevacijom ST-segmenta (STEMI) u odraslih pacijenata koji se liječe tromboliticima ili u onih koji u početku neće primati nijedan drugi oblik reperfuzijske terapije.

Terapija kod odraslih pacijenata sa akutnom simptomatskom spontanom površinskom venskom trombozom donjih ekstremiteta bez istovremene duboke venske tromboze (vidjeti poglavlja 4.2 i 5.1).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Pacijenti koji se podvrgavaju velikom ortopedskom ili abdominalnom operativnom zahvatu

Preporučena doza fondaparinuksa je 2,5 mg jedanput na dan, primijenjena nakon operacije subkutanom injekcijom.

Početnu dozu treba primijeniti 6 sati po završetku operacije, pod uslovom da je uspostavljena hemostaza.

Liječenje treba nastaviti do smanjenja rizika od venske tromboembolije, obično dok pacijent ponovno ne postane pokretan, a najmanje 5-9 dana nakon operacije. Iskustvo pokazuje da kod pacijenata nakon operacije slomljenog kuka rizik od VT postoji i duže od 9 dana nakon operacije. Kod tih

pacijenata treba razmotriti produženu profilaktičku primjenu fondaparinuksom sve do 24 dodatna dana (vidjeti poglavlje 5.1).

Pacijenti sa visokim rizikom nastanka komplikacija VT na temelju individualne procjene rizika

Preporučena doza fondaparinuksa je 2,5 mg jedanput na dan, subkutano. Kod takvih pacijenata klinički je ispitano liječenje u trajanju od 6-14 dana (vidjeti poglavlje 5.1).

Terapija nestabilne angine pektoris ili infarkta miokarda bez elevacije ST-segmenta (UA/NSTEMI)

Preporučena doza fondaparinuksa je 2,5 mg jednom na dan, subkutanom injekcijom. Liječenje treba započeti što je prije moguće nakon postavljanja dijagnoze i nastaviti ga najduže 8 dana ili do otpusta iz bolnice ukoliko se to desi ranije.

Ako se pacijent podvrgne perkutanoj koronarnoj intervenciji (PCI), u tom slučaju treba primijeniti nefrakcionirani heparin (UFH) u skladu s lokalnom praksom i pritom razmotriti potencijalni rizik od krvarenja, uključujući i vrijeme proteklo od posljednje doze fondaparinuksa (vidi poglavlje 4.4). Vrijeme ponovne subkutane primjene fondaparinuksa nakon uklanjanja arterijske uvodnice treba odrediti na osnovu procjene kliničkog stanja. U pivotalnim kliničkim ispitivanjima UA/NSTEMI, liječenje fondaparinuksom ponovo je uvedeno najranije dva sata nakon uklanjanja arterijske uvodnice.

Terapija infarkta miokarda s elevacijom ST-segmenta (STEMI)

Preporučena doza fondaparinuksa je 2,5 mg jedanput na dan. Prva doza fondaparinuksa primjenjuje se intravenski, a sljedeće doze subkutano. Liječenje treba započeti što je prije moguće nakon postavljanja dijagnoze i nastaviti ga najduže 8 dana ili do otpusta iz bolnice ukoliko se to dogodi ranije.

Ako se pacijent podvrgava ne-primarnoj perkutanoj koronarnoj intervenciji (PCI), tokom zahvata u skladu s lokalnom praksom treba primijeniti nefrakcionirani heparin (UFH) i pritom razmotriti potencijalni rizik od krvarenja, uključujući i vrijeme proteklo od posljednje doze fondaparinuksa (vidjeti poglavlje 4.4). Vrijeme ponovne subkutane primjene fondaparinuksa nakon uklanjanja arterijske uvodnice treba odrediti na osnovu kliničkog stanja. U pivotalnim kliničkim ispitivanjima STEMI, liječenje fondaparinuksom ponovo je uvedeno najranije tri sata nakon uklanjanja arterijske uvodnice.

- *Pacijenti koji se podvrgavaju operaciji ugradnje koronarne prenosnice (bypass)*

Kod STEMI ili UA/NSTEMI pacijenata koji se podvrgavaju operaciji ugradnje koronarne graft prenosnice (bypass), fondaparinuks ne treba primjenjivati tokom 24 sata prije operacije, tamo gdje je to moguće, a terapija se ponovo može započeti 48 sati nakon operacije.

Terapija površinske venske tromboze

Preporučena doza lijeka Arixtra je 2,5 mg jednom dnevno, primjenjena subkutanom injekcijom. Pacijenti kojima je indicirana primjena fondaparinuksa od 2,5 mg su pacijenti s akutnom, simptomatskom, izoliranom, spontanom trombozom površinske vene donjih ekstremiteta, koji zahvata venu u dužini od barem 5 cm, a potvrđen je ultrazvukom ili nekom drugom objektivnom metodom. Liječenje treba započeti što je prije moguće nakon dijagnoze i isključivanja istovremene DVT ili površinske venske tromboze unutar 3 cm od safeno-femoralnog ušća. Liječenje treba provoditi tokom minimalno 30 dana do maksimalno 45 dana u pacijenata s visokim rizikom od nastanka tromboembolijskih komplikacija (vidjeti poglavlja 4.4 i 5.1). Pacijentima se može preporučiti da sami primjenjuju lijek nakon što se procijeni da su voljni i sposobni to učiniti sami. Ljekari moraju pružiti jasne upute kako pacijent može sam injicirati lijek.

- *Pacijenti koji se podvrgavaju operativnom zahvatu ili drugim invazivnim postupcima*

U pacijenata s površinskom venskom trombozom koji će se podvrgnuti operaciji ili nekom drugom invazivnom zahvatu, fondaparinuks, kada je to moguće, ne treba davati tokom 24 sata prije zahvata. Fondaparinuks se može ponovo uvesti barem 6 sati nakon zahvata pod uslovom da je postignuta odgovarajuća hemostaza.

Posebne grupe pacijenata

Prevenција VTE nakon operacije

U pacijenata podvrgnutih operaciji, a koji su stariji od 75 godina i/ili tjelesne težine <50 kg i/ili imaju oštećenje bubrega s klirensom kreatinina 20 - 50 ml/min, treba se strogo pridržavati pravilnog vremena primjene prve injekcije.

Prva injekcija fondaparinuksa se ne smije dati prije nego je prošlo 6 sati od završetka operativnog zahvata. Injekcija se ne smije dati ukoliko nije uspostavljena odgovarajuća hemostaza (vidjeti poglavlje 4.4).

Oštećenje bubrega

- *Prevenција VTE* - Fondaparinuks se ne smije primijeniti u pacijenata s klirensom kreatinina <20 ml/min (vidjeti poglavlje 4.3). Dozu treba smanjiti na 1,5 mg jedanput na dan u pacijenata s klirensom kreatinina od 20 do 50 ml/min (vidjeti poglavlje 4.4 i 5.2). U pacijenata s blagim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina >50 ml/min) nije potrebno smanjenje doze.
- *Terapija UA/NSTEMI i STEMI* - Fondaparinuks ne treba primjenjivati kod pacijenata s klirensom kreatinina < 20 ml/min (vidjeti poglavlje 4.3). Kod pacijenata s klirensom kreatinina > 20 ml/min nije potrebno prilagođavanje doze.
- *Terapija površinske venske tromboze* - Fondaparinuks ne treba koristiti u pacijenata s klirensom kreatinina <20 ml/min (vidjeti poglavlje 4.3). Dozu treba smanjiti na 1,5 mg jedanput na dan u pacijenata s klirensom kreatinina od 20 do 50 ml/min (vidjeti poglavlje 4.4 i 5.2). U pacijenata s blagim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina >50 ml/min) nije potrebno smanjenje doze. Sigurnost i djelotvornost doze od 1,5 mg nije bila proučavana (vidjeti poglavlje 4.4).

Oštećenje jetre

- *Prevenција VTE i liječenje UA/NSTEMI i STEMI* - nije potrebno prilagođavanje doziranja u pacijenata s blagim ili umjerenim jetrenim oštećenjem. U pacijenata s teškim oštećenjem jetre fondaparinuks treba koristiti uz oprez, jer njegova primjena u toj grupi pacijenata nije ispitivana (vidjeti poglavlje 4.4 i 5.2).
- *Liječenje površinske venske tromboze* - Sigurnost i djelotvornost primjene fondaparinuksa u pacijenata s teškim oštećenjem jetre nije ispitivana, te se zbog toga njegova primjena ne preporučuje u ovih pacijenata (vidjeti poglavlje 4.4).

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena fondaparinuksa kod pacijenata mlađih od 17 godina zbog nedovoljnih podataka o sigurnosti i efikasnosti lijeka.

Osobe male tjelesne težine

- *Prevenција VTE i liječenje UA/NSTEMI i STEMI* - pacijenti tjelesne težine <50 kg imaju povišeni rizik od nastupa krvarenja. Eliminacija fondaparinuksa se smanjuje s tjelesnom težinom. Fondaparinuks treba koristiti uz oprez u takvih pacijenata (vidjeti poglavlje 4.4).
- *Liječenje površinske venske tromboze* - Sigurnost i djelotvornost primjene fondaparinuksa u pacijenata s tjelesnom težinom <50 kg nije ispitivana, te se zbog toga njegova primjena ne preporučuje u ovih pacijenata (vidjeti poglavlje 4.4).

Način primjene

• *Subkutana primjena*

Fondaparinuks se primjenjuje dubokom subkutanom injekcijom dok pacijent leži. Injekciju treba naizmjenično aplicirati u lijevi i desni anterolateralni te lijevi i desni posterolateralni trbušni zid. Kako bi se izbjegao gubitak lijeka, pri upotrebi šprice ne treba se izbacivati mjehurić zraka prije injiciranja. Iglu treba uvesti cijelom dužinom okomito u nabor kože koji se drži između palca i kažiprsta; nabor kože treba držati cijelo vrijeme injiciranja.

• *Intravenska primjena (prva doza kod pacijenata samo sa STEMI)*

Lijek treba intravenski primijeniti kroz postojeći intravenski put ili direktno ili uz mali volumen (25 ili 50 ml) 0,9% fiziološke otopine. Kako bi se izbjegao gubitak lijeka, pri upotrebi šprice ne treba se izbacivati mjehurić zraka iz šprice prije injiciranja. Nakon injekcije intravensku cijev treba dobro isprati fiziološkom otopinom kako bi se osigurala potpuna primjena lijeka. Ako se primjenjuje otopina iz male vrećice, infuziju treba davati 1-2 minute.

Za dodatne upute za primjenu, rukovanje i odlaganje vidjeti poglavlje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na fondaparinuks ili bilo koju pomoćnu komponentu lijeka nabrojane u poglavlju 6.1.
- aktivno, klinički značajno krvarenje
- akutni bakterijski endokarditis
- teško oštećenje bubrega definisano klirensom kreatinina < 20 ml/min.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza

Fondaparinuks se ne smije primijeniti intramuskularno.

Krvarenje

Fondaparinuks treba primjenjivati uz oprez kod pacijenata sa povećanim rizikom od krvarenja, poput pacijenata s urođenim ili stečenim poremećajima zgrušavanja krvi (npr. s brojem trombocita <50 000/mm³), aktivnim ulkusnim gastrointestinalnim oboljenjem, nedavnim intrakranijalnim krvarenjem, kod pacijenata koji su prije kratkog vremena imali operaciju mozga, kičme ili očiju te u posebnim, dole navedenim, grupama pacijenata.

U prevenciji VTE- Lijekovi koji mogu povećati rizik od krvarenja ne smiju se primjenjivati istovremeno s fondaparinuksom. U grupu takvih lijekova ulaze dezirudin, fibrinolitički lijekovi, antagonisti receptora GP IIb/IIIa, heparin, heparinoidi ili niskomolekularni heparin (LMWH). Kada je potrebno, treba uvesti istovremeno liječenje antagonistom vitamina K, u skladu s podacima u poglavlju 4.5. Ostale antitrombotične lijekove (acetilsalicilnu kiselinu, dipiridamol, sulfpirazon, tiklopidin ili klopidogrel) kao i NSAID treba primjenjivati uz oprez. Ako je istovremena primjena neophodna, potrebno je pažljivo pratiti pacijenta.

U terapiji UA/NSTEMI i STEMI- Fondaparinuks treba primjenjivati uz oprez kod pacijenata koji se istovremeno liječe drugim lijekovima koji povećavaju rizik od krvarenja (kao što su inhibitori GP IIb/IIIa ili trombolitici).

Terapija površinske venske tromboze- Fondaparinuks treba koristiti sa oprezom kod pacijenata koji su liječeni istovremeno sa drugim lijekovima koji povećavaju rizik od krvarenja.

Perkutana koronarna intervencija i rizik od nastanka tromba u provodnom kateteru

U pacijenata sa STEMI koji su podvrgnuti primarnoj perkutanoj koronarnoj intervenciji, primjena fondaparinuksa prije i tokom perkutane koronarne intervencije se ne preporučuje. Slično tome, u pacijenata s UA/NSTEMI u po život opasnom stanju koje zahtijeva hitnu revaskularizaciju, također se ne preporučuje primjena fondaparinuksa prije i tokom perkutane koronarne intervencije. To su pacijenti s refraktornom ili rekurentnom anginom udruženom s dinamičkim ST promjenama, zatajenjem srca, po život opasnim aritmijama ili koji su hemodinamski nestabilni.

U pacijenata s UA/NSTEMI i STEMI koji su podvrgnuti neprimarnoj perkutanoj koronarnoj intervenciji, ne preporučuje se primjena fondaparinuksa kao jedinog antikoagulansa tokom perkutane koronarne intervencije, zbog povećanog rizika od tromboze u provodnom kateteru (vidjeti poglavlje 5.1). Zbog toga treba primijeniti dodatni nefrakcionirani heparin (UFH) tokom ne-primarne PCI prema standardnoj praksi (vidjeti doziranje u poglavlju 4.2).

Pacijenti s površinskom venskom trombozom

Prije započinjanja liječenja fondaparinuksom treba potvrditi postojanje površinske venske tromboze udaljene više od 3 cm od safeno-femoralnog ušća i isključiti istovremeno postojanje duboke venske tromboze (DVT) kompresijskim ultrazvukom ili drugom objektivnom metodom. Nema podataka o upotrebi fondaparinuksa od 2,5 mg u pacijenata s površinskom venskom trombozom i pratećom DVT ili površinskom trombozom vene unutar 3 cm od safeno-femoralnog ušća (vidjeti poglavlje 4.2 i 5.1).

Sigurnost i djelotvornost primjene fondaparinuksa od 2,5 mg nije bila ispitivana u sljedećim grupama pacijenata: pacijenti s trombozom površinske vene nakon skleroterapije ili kao komplikacije postavljenog venskog puta, pacijenti s anamnezom tromboze površinske vene unutar posljednja 3 mjeseca, odnosno venske tromboembolije unutar posljednjih 6 mjeseci ili pacijenti s aktivnim karcinomom (vidjeti poglavlje 4.2 i 5.1).

Spinalna / epiduralna anestezija

Kod pacijenata koji su pod ortopedskim hirurškim zahvatima, pri istovremenoj primjeni fondaparinuksa i spinalne/epiduralne anestezije ili punkcije kičme ne može se isključiti mogućnost nastanka epiduralnih ili spinalnih hematoma koji mogu uzrokovati dugotrajnu ili trajnu paralizu pacijenta. Rizik od nastupa tih rijetkih događaja može se povećati postoperativnom primjenom trajnih epiduralnih katetera ili istovremenom primjenom drugih lijekova koji utiču na hemostazu.

Stariji pacijenti

U starijoj populaciji povećan je rizik od krvarenja. Budući da bubrežna funkcija uglavnom opada s dobi, stariji pacijenti mogu imati smanjeno izlučivanje i povećanu izloženost fondaparinuksu (vidjeti poglavlje 5.2). Fondaparinuks treba primjenjivati uz oprez kod starijih pacijenata (vidjeti poglavlje 4.2).

Osobe male tjelesne težine

- *Prevenција VTE i liječenje UA/NSTEMI i STEMI* - Pacijenti tjelesne težine <50 kg imaju povišeni rizik od nastupa krvarenja. Eliminacija fondaparinuksa se smanjuje s tjelesnom težinom. Fondaparinuks treba koristiti uz oprez u takvih pacijenata (vidjeti poglavlje 4.2).
- *Liječenje površinske venske tromboze* - Nema dostupnih kliničkih podataka o primjeni fondaparinuksa u liječenju površinske venske tromboze u pacijenata s tjelesnom težinom <50 kg. Stoga se primjena fondaparinuksa ne preporučuje u ovoj grupi pacijenata (vidjeti poglavlje 4.2).

Oštećenje bubrega

Poznato je da se fondaparinuks najvećim dijelom izlučuje putem bubrega.

- *Profilaksa VTE* - Pacijenti s klirensom kreatinina <50 ml/min imaju povećan rizik od krvarenja i VTE i treba ih liječiti uz oprez (vidjeti poglavlja 4.2, 4.3 i 5.2). Ograničeni su klinički podaci za pacijente s klirensom kreatinina manjim od 30 ml/min.
- *Liječenje UA/NSTEMI i STEMI* - Dostupni su ograničeni klinički podaci o primjeni fondaparinuksa 2,5 mg jedanput na dan u pacijenata s klirensom kreatinina između 20 i 30 ml/min. Stoga ljekar treba odlučiti da li korist od liječenja nadmašuje rizik (vidjeti poglavlja 4.2 i 4.3).
- *Liječenje površinske venske tromboze* - Fondaparinuks ne treba koristiti u pacijenata s klirensom kreatinina <20 ml/min (vidjeti poglavlje 4.3). Dozu treba smanjiti na 1,5 mg jedanput na dan u pacijenata s klirensom kreatinina od 20 do 50 ml/min (vidjeti poglavlje 4.2 i 5.2). Sigurnost i djelotvornost primjene doze od 1,5 mg nije bila proučavana.

Teško oštećenje jetre

- *Prevenција VTE i liječenje UA/NSTEMI i STEMI* - Nije potrebno prilagođavanje doziranja fondaparinuksa. Međutim, treba oprezno razmotriti primjenu fondaparinuksa zbog povećanog rizika od krvarenja uslijed nedostatka faktora koagulacije u pacijenata s teškim oštećenjem jetre (vidjeti poglavlje 4.2).
- *Liječenje površinske venske tromboze* - Nema kliničkih podataka o primjeni fondaparinuksa u liječenju površinske venske tromboze u pacijenata s teškim oštećenjem jetre. Zbog toga se njegova primjena ne preporučuje u ovih pacijenata (vidjeti poglavlje 4.2).

Trombocitopenija izazvana heparinom (heparinska trombocitopenija)

Potreban je oprez kod primjene fondaparinuksa kod pacijenata sa istorijom heparinske trombocitopenije (HIT). Efikasnost i sigurnost fondaparinuksa nije formalno ispitivana kod pacijenata s HIT tipa II. Fondaparinuks se ne veže na trombocitni faktor 4 i nema unakrsnu reakciju sa serumima kod pacijenata s heparinskom trombocitopenijom (HIT) tipa II. Rijetko su prijavljeni slučajevi HIT-a kod pacijenata koji su primali fondaparinuks. Uzročna veza između primjene fondaparinuksa i nastanka HIT-a nije dokazana.

Alergija na lateks

Zaštitnik za iglu napunjene šprice može sadržavati suhu prirodnu gumu lateks koji može biti uzrok potencijalnih alergijskih reakcija kod osoba osjetljivih na lateks.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Rizik od krvarenja povećava se istovremenom primjenom fondaparinuksa i lijekova koji mogu povećati rizik od krvarenja (vidjeti poglavlje 4.4).

Oralni antikoagulansi (varfarin), inhibitori trombocita (acetilsalicilna kiselina), NSAIL (piroksikam) i digoksin ne ulaze u interakcije s farmakokinetikom fondaparinuksa. U ispitivanjima interakcija doza fondaparinuksa (10 mg) je bila veća od preporučene doze za sadašnje indikacije. Fondaparinuks nije utjecao niti na INR aktivnost varfarina, niti na vrijeme krvarenja tokom liječenja acetilsalicilnom kiselinom ili piroksikamom, kao niti na farmakokinetiku digoksina u stanju dinamičke ravnoteže.

Nastavak liječenja drugim antikoagulansima

Ako je potrebno daljnje liječenje nastaviti heparinom ili niskomolekularnim heparinom, opšte je pravilo da prvu injekciju treba dati jedan dan nakon posljednje injekcije fondaparinuksa.

Ako je potrebno daljnje liječenje antagonistom vitamina K, treba nastaviti liječenje fondaparinuksom do postizanja ciljne vrijednosti INR.

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema adekvatnih podataka o primjeni fondaparinuksa u trudnica. Zbog ograničene izloženosti, rezultati ispitivanja na životinjama o uticaju na trudnoću, embrio-fetalni razvoj, porod i postnatalni razvoj nisu dovoljni. Fondaparinuks se ne smije propisivati trudnicama osim kada je to jasno neophodno.

Dojenje

Fondaparinuks se izlučuje u mlijeko štakora, ali nije poznato izlučuje li se u majčino mlijeko. Ne preporučuje se dojenje tokom liječenja fondaparinuksom. Međutim, malo je vjerojatno da bi kod dojenčeta moglo doći do peroralne apsorpcije.

Plodnost

Nema raspoloživih podataka o uticaju fondaparinuksa na plodnost u ljudi. Studije na životinjama ne pokazuju uticaj na plodnost.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nisu provedena ispitivanja o uticaju lijeka na upravljanje vozilima i mašinama.

4.8 Neželjena dejstva

Najčešće prijavljena ozbiljna neželjena dejstva primjene fondaparinuksa su komplikacije krvarenja (na različitim mjestima, uključujući i rijetke slučajeve intrakranijalnog/ intracerebralnog i retroperitonealnog krvarenja) i anemija. Fondaparinuks treba primjenjivati s oprezom u pacijenata koji imaju povišeni rizik od nastanka krvarenja (vidjeti poglavlje 4.4).

Sigurnost primjene fondaparinuksa procijenjena je:

- u 3595 pacijenata nakon velikog ortopedskog hirurškog zahvata donjih ekstremiteta liječenih do 9 dana (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- u 327 pacijenata nakon operacije preloma kuka koji su nakon početne jednodne profilakse liječeni tokom 3 sedmice (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- u 1407 pacijenata nakon abdominalnog hirurškog zahvata liječenih do 9 dana (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- u 425 pacijenata s rizikom od tromboembolijskih komplikacija liječenih tokom najviše 14 dana (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- u 10057 pacijenata liječenih od akutnog koronarnog sindroma - UA ili NSTEMI ACS (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- u 6036 pacijenata liječenih od akutnog koronarnog sindroma STEMI ACS (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml).
- u 2517 pacijenata liječenih od venske tromboembolije, liječenih fondaparinuksom u prosjeku 7 dana (Arixtra 7,5 mg/0,6 ml i Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Ova neželjena dejstva treba interpretirati u hirurškom ili medicinskom kontekstu.

Profil neželjenih događaja prijavljen u programu liječenja akutnog koronarnog sindroma konzistentan je s nuspojavama prijavljenim u profilaksi VTE.

Neželjena dejstva su dolje navedena prema organskim sistemima i učestalosti. Učestalosti su definirane kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$, $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10000$).

Klasifikacija organskih sistema MedDRA	često ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	manje često ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)	rijetko ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)
<i>Infekcije i infestacije</i>			postoperativne infekcije rane
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	anemija, postoperativno krvarenje, utero-vaginalno krvarenje*, hemoptiza, hematurija, hematoma, krvarenje desni, purpura, epistaksa, gastrointestinalno krvarenje, hemartroza*, okularno krvarenje *, modrice*	trombocitopenija, trombocitemija, abnormalni trombociti, poremećaj koagulacije,	retroperitonealno krvarenje*, jetreno, intrakranijalno/intracerebralno krvarenje*
<i>Poremećaji imunološkog sistema</i>			alergijska reakcija (uključujući vrlo rijetke prijave angioedema, anafilaktoidnih/anafilaktičkih reakcija)
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>			hipokalijemija, povećan neproteinski azot (Npn) ¹
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>		glavobolja	tjeskoba, zbunjenost, vrtoglavica, somnolencija, vrtoglavica
<i>Krvožilni poremećaji</i>			hipotenzija
<i>Poremećaji disajnog sistema, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>		dispneja	kašalj

<i>Poremećaji probavnog sustava</i>		mučnina, povraćanje	bol u abdomenu, dispepsija, gastritis, konstipacija, proljev
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>		abnormalni testovi jetrene funkcije, povišeni jetreni enzimi	bilirubinemija
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		eritematozni osip, svrbež	
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>		edemi, periferni edem, bol, groznica, bol u prsima, sekrecija iz rane	reakcija na mjestu iuboda, bol u nogama, umor, crvenilo, sinkopa, valovi vrućine, genitalni edem

(1) *Npn* označava neproteinski azot kao što je urea, mokraćna kiselina, aminokiselina itd.

* Neželjena djelovanja su se desila pri većim dozama od 7,5 mg/0,6 ml i 10 mg/0,8 ml

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml

Krvarenje je često prijavljen događaj u pacijenata s UA/NSTEMI i STEMI. Incidencija presudnih velikih krvarenja iznosila je 2,1% za fondaparinuks, a 4,1% za enoksaparin uključivo sa devetim danom u UA/NSTEMI studiji faze III, dok je incidencija presudne teške hemoragije prema modificiranim TIMI kriterijima bila 1,1% za fondaparinuks, a 1,4% u kontrolnoj grupi (nefrakcionirani heparin/placebo) do uključivo devetog dana u STEMI studiji faze III.

U studiji faze III u pacijenata s UA/NSTEMI, najčešće prijavljene nuspojave koje nisu bile povezane s krvarenjem (prijavljene u najmanje 1% pacijenata na fondaparinuksu) bile su glavobolja, bol u prsima i fibrilacija atriya.

U studiji faze III u pacijenata sa STEMI, najčešće prijavljene nuspojave koje nisu bile povezane s krvarenjem (prijavljene u najmanje 1% pacijenata na fondaparinuksu) bile su fibrilacija atriya, porast tjelesne temperature, bol u prsima, glavobolja, ventrikularna tahikardija, povraćanje i hipotenzija.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstava lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Fondaparinuks primijenjen u dozama većim od preporučenih može povećati rizik od krvarenja. Nema poznatog antidota za fondaparinuks.

Predoziranje povezano s krvarenjem zahtijeva prekid liječenja i potragu za osnovnim uzrokom. Treba razmotriti odgovarajuće liječenje koje može uključivati hiruršku hemostazu, transfuziju krvi, transfuzije svježe plazme i plazmaferezu.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: antitrombotički lijekovi (antikoagulansi)
ATC: B01AX05

Farmakodinamika

Fondaparinuks je sintetski i selektivni inhibitor aktiviranog faktora X (Xa). Antitrombotsko djelovanje fondaparinuksa rezultat je selektivne inhibicije faktora Xa preko antitrombina III (ATIII). Selektivnim vezanjem na ATIII, fondaparinuks pojačava (oko 300 puta) prirodnu neutralizaciju faktora Xa antitrombinom III. Neutralizacija faktora Xa prekida kaskadu zgrušavanja krvi te sprječava i stvaranje trombina i razvoj tromba. Fondaparinuks ne inaktivira trombin (aktivirani faktor II) i nema uticaj na trombocite.

Pri dozi od 2,5 mg fondaparinuks ne utiče na rutinske testove koagulacije, poput aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTT), aktiviranog vremena zgrušavanja (ACT), na protrombinsko vrijeme (PT)/internacionalni normalizirani omjer (INR) u plazmi, kao niti na vrijeme krvarenja i fibrinolitičko djelovanje. Pa ipak, rijetko su prijavljeni slučajevi povećanog aPTT kod primjene doze od 2,5 mg fondaparinuksa.

Fondaparinuks nema unakrsnu reakciju sa serumima pacijenata s heparinom induciranom trombocitopenijom.

Klinička ispitivanja

Prevenција venskih tromboembolijskih događaja (VTE) u pacijenata nakon velikih ortopedskih operacija donjih ekstremiteta, koji su liječeni do 9 dana

Klinički program za fondaparinuks dizajniran je s ciljem da dokaže djelotvornost fondaparinuksa u prevenciji venskih tromboembolijskih događaja (VTE), tj. proksimalne i distalne duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) u pacijenata nakon velikih ortopedskih operacija donjih ekstremiteta poput prijeloma kuka, velike operacije koljena ili ugradnje umjetnog kuka. Više od 8000 pacijenata (prelom kuka - 1711, ugradnja umjetnog kuka - 5829, velika operacija koljena - 1367) ispitivano je u kontrolisanim kliničkim ispitivanjima faze II i III. Fondaparinuks u dozi od 2,5 mg jednom na dan s početkom 6-8 sati nakon operacije upoređivao se s enoksaparinom 40 mg jednom na dan s početkom 12 sati prije operacije, ili 30 mg dvaput na dan s početkom 12-24 sata nakon operacije.

U cjelokupnoj analizi tih studija, fondaparinuks je u preporučenoj šemi doziranja u poređenju sa enoksaparinom bio povezan sa značajnim smanjenjem (54% [95% CI, 44 %; 63%]) stope VTE promatrano do 11 dana nakon operacije, bez obzira na vrstu operacije. Većina događaja mjere ishoda dijagnostificirana je prethodno planiranom venografijom i obuhvaćala je uglavnom distalnu DVT, no i incidencija proksimalne DVT je bila značajno smanjena. Incidencija simptomatskih VTE, uključujući PE nije se značajno razlikovala između grupa.

U ispitivanjima fondaparinuksa u poređenju sa 40 mg enoksaparina jednom na dan s početkom 12 sati prije operacije, veliko krvarenje zabilježeno je u 2,8% pacijenata koji su primali preporučenu dozu fondaparinuksa, u odnosu na 2,6% koji su primali enoksaparin.

Prevenција venskih tromboembolijskih događaja (VTE) u pacijenata nakon operacije prijeloma kuka, koji su nakon početne jednodnevnice profilakse liječeni do 24 dana

U randomiziranom dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju, 737 pacijenata liječeno je fondaparinuksom 2,5 mg jednom na dan tokom 7 +/- 1 dana nakon operacije prijeloma kuka. Na kraju tog razdoblja, 656 pacijenata randomizirano je da u sljedećih 21 +/- 2 dana prima ili fondaparinuks 2,5 mg jednom na dan ili placebo. Fondaparinuks je omogućio značajno smanjenje ukupnog broja VTE u poređenju sa placebom [3 pacijenta (1,4%) prema 77 pacijenata (35%)]. Većina (70/80) zabilježenih VTE bili su venografski detektirani asimptomatski slučajevi DVT. Fondaparinuks je

također omogućio značajno smanjenje broja simptomatskih VTE (DVT i/ili PE) [1 (0,3%) naspram 9 (2,7%) pacijenata] uključujući dva slučaja plućne embolije sa smrtnim ishodom u grupi na placebo. Velika krvarenja, sva na mjestu hirurške rane i bez smrtnog ishoda, zabilježena su u 8 pacijenata (2,4%) liječenih fondaparinuksom od 2,5 mg, u poređenju sa 2 pacijenta (0,6%) na placebo.

Prevenција venskih tromboembolijskih događaja (VTE) u pacijenata nakon abdominalnog hirurškog zahvata, za koje se procjenjuje da su pod povećanim rizikom od tromboembolijskih komplikacija, npr. pacijenti koji se podvrgavaju abdominalnom hirurškom zahvatu zbog tumora

U dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju, 2927 pacijenata randomizirano je ili u grupu koja je primala fondaparinuks 2,5 mg jednom na dan ili dalteparin 5000 i.j. jednom na dan, uz jednu injekciju od 2500 i.j. prije operacije i prvu postoperativnu dozu od 2500 i.j., tokom 7±2 dana. Hirurški zahvati bili su uglavnom na debelom crijevu/rektumu, želucu, jetri i žučovodu ili je bila izvedena holecistektomija. 69% pacijenata operisano je zbog tumora. U studiju nisu bili uključeni pacijenti koji su podvrgnuti urološkom (osim bubrega), ginekološkom, vaskularnom niti laparoskopskom operativnom zahvatu.

U ovoj studiji incidencija ukupnih VTE bila je 4,6% (47/1027) u grupi koja je dobivala fondaparinuks, u odnosu na 6,1% (62/1021) u grupi koja je dobivala dalteparin: smanjeni omjer vjerovatnosti izloženosti [95% CI] = -25,8% [-49,7%; 9,5%]. Razlika između grupa u ukupnom broju VTE, koja nije statistički značajna, uglavnom je nastala zbog manjeg broja asimptomatskih distalnih DVT. Incidencija simptomatskih DVT bila je slična u obje grupe: 6 pacijenata (0,4%) u grupi koja je dobivala fondaparinuks, u odnosu na 5 pacijenata (0,3%) u grupi na dalteparinu. U velikoj podgrupi pacijenata operisanih zbog tumora (69% svih pacijenata) stopa VTE bila je 4,7% u grupi koja je dobivala fondaparinuks u odnosu na 7,7% u grupi koja je dobivala dalteparin.

Veliko krvarenje zabilježeno je u 3,4% pacijenata u grupi koja je dobivala fondaparinuks te u 2,4% pacijenata u grupi koja je dobivala dalteparin.

Prevenција venskih tromboembolijskih događaja (VTE) u nehirurških pacijenata s visokim rizikom od tromboembolijskih komplikacija zbog ograničene pokretljivosti u akutnoj fazi bolesti

U randomiziranom dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju, 839 pacijenata primalo je ili fondaparinuks 2,5 mg jednom na dan ili placebo tokom 6 - 14 dana. U ovu studiju bili su uključeni akutno bolesni nehirurški pacijenti, stari ≥ 60 godina, za koje se očekivalo da će morati ležati barem 4 dana, a koji su hospitalizirani zbog kongestivnog zatajenja srca NYHA stepena III/IV i/ili akutne bolesti disajnog sistema i/ili akutne zarazne ili upalne bolesti. Fondaparinuks je značajno smanjio ukupnu stopu VTE u poređenju s placebom [18 pacijenata (5,6%) u odnosu na 34 pacijenta (10,5%)].

U većini slučajeva radilo se o asimptomatskoj DVT. Fondaparinuks je također značajno smanjio stopu plućne embolije sa smrtnim ishodom [0 pacijenata (0,0%) prema 5 pacijenata (1,2%)]. Veliko krvarenje zabilježeno je u jednog pacijenta (0,2%) u svakoj grupi.

Liječenje nestabilne angine ili infarkta miokarda bez elevacije ST segmenta (UA/NSTEMI)

OASIS 5 bilo je dvostruko slijepo, randomizirano ispitivanje neinferiornosti fondaparinuksa 2,5 mg subkutano jedanput na dan nasuprot enoksaparinu 1 mg/kg subkutano dvaput na dan u otprilike 20000 pacijenata s UA/NSTEMI. Svi su pacijenti primili standardno liječenje za UA/NSTEMI, od kojih je 34% podvrgnuto perkutanoj koronarnoj intervenciji, a 9% ugradnji koronarne premosnice. Prosječno trajanje liječenja iznosilo je 5,5 dana u grupi liječenju fondaparinuksom i 5,2 dana u grupi liječenju enoksaparinom. Ako je provedena perkutana koronarna intervencija, pacijenti su su kao dodatnu terapiju dobili ili intravenski fondaparinuks ili intravenski nefrakcionirani heparin, čija je doza bila prilagođena tjelesnoj težini pacijenta, u zavisnosti od vremena primjene zadnje subkutane doze i planiranoj primjeni inhibitora GP IIb/IIIa. Prosječna starosna dob pacijenta iznosila je 67 godina, a otprilike ih je 60% bilo staro najmanje 65 godina. Oko 40% pacijenata imalo je blago (klirens kreatinina ≥50 do <80 ml/min), a oko 17% umjereno (klirens kreatinina ≥30 do <50 ml/min) oštećenje bubrega.

Primarna presudna mjera ishoda bila je kombinacija smrtnog ishoda, infarkta miokarda i refraktorne ishemije tokom 9 dana od randomizacije. U grupi liječenju fondaparinuksom, 5,8% pacijenata je doživjelo jedan događaj do devetog dana u odnosu na 5,7% pacijenata liječenih enoksaparinom (omjer rizika 1,01; 95% CI, 0,90; 1,13; jednostrana, neinferiorna vrijednost p = 0,003).

Do tridesetog dana incidencija mortaliteta svih uzroka bila je značajno smanjena sa 3,5% na

enoksaparinu do 2,9% na fondaparinuksu (omjer rizika 0,83; 95% CI, 0,71; 0,97; p = 0,02). Efekti na incidenciju infarkta miokarda ili refraktorne ishemije nisu bili statistički različiti između grupa liječenih fondaparinuksom i enoksaparinom.

Deveti dan je incidencija velikog krvarenja iznosila 2,1% na fondaparinuksu, odnosno 4,1% na enoksaparinu (omjer rizika 0,52; 95% CI, 0,44; 0,61, p < 0,001).

Nalazi djelotvornosti i rezultati velikog krvarenja bili su konzistentni kroz prethodno specificirane podgrupe, kao npr. grupe starijih pacijenata, pacijenata s oštećenjem bubrega, grupe prema tipu istovremene primjene inhibitora agregacije trombocita (aspirin, tienopiridini, inhibitori GP IIb/IIIa).

U podgrupama pacijenata liječenih fondaparinuksom ili enoksaparinom koji su bili podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji, 8,8% odnosno 8,2% pacijenata doživjelo je smrt, infarkt miokarda ili refraktornu ishemiju tokom 9 dana od randomizacije (omjer rizika 1,08; 95% CI, 0,92; 1,27). U toj je podgrupi incidencija velikog krvarenja devetog dana iznosila 2,2%, na fondaparinuks odnosno 5,0% na enoksaparin (omjer rizika 0,43; 95% CI, 0,33; 0,57). U pacijenata podvrgnutih PCI, incidencija presudne tromboze u provodnom kateteru je iznosila 1,0% u fondaparinuks skupini naspram 0,3% u enoksaparin grupi.

Liječenje nestabilne angine pektoris (UA) ili infarkta miokarda bez elevacije ST segmenta (NSTEMI) u pacijenata koji su podvrgnuti PCI s dodatnom primjenom nefrakcioniranog heparina (UFH)

U ispitivanju koje je uključivalo 3235 visoko rizičnih pacijenata s UA/NSTEMI koji su bili predviđeni za angiografiju i liječeni fondaparinuksom (otvorena faza ispitivanja) (OASIS 8/FUTURA), 2026 pacijenata s indiciranom PCI je randomizirano da prime jedan od dva dvostruko-slijepa režima doziranja UFH. Svi su uključeni pacijenti primili 2,5 mg fondaparinuksa subkutano, jednom dnevno kroz 8 dana ili do otpusta iz bolnice. Randomizirani su pacijenti primili ili "nisku dozu" UFH (50 j/kg nezavisno o planiranoj upotrebi GP IIb/IIIa; doza nije bila vođena vrijednošću aktiviranog vremena zgrušavanja - ACT) ili "standardnu dozu" UFH (bez primjene GP IIb/IIIa: 85 j/kg, doza vođena ACTom; planirana primjena GP IIb/IIIa: 60 j/kg, doza vođena ACT-om) neposredno prije početka PCI.

Ishodišne karakteristike i trajanje liječenja fondaparinuksom su bile uporedive za obje UFH grupe. U ispitanika randomiziranih na "standardnu dozu UFH" ili "nisku dozu UFH" medijan doze nefrakcioniranog heparina je iznosio 85 j/kg, odnosno 50 j/kg.

Primarni ishod ispitivanja je bio združeni parametar periproceduralnog (vrijeme definisano kao vrijeme od randomizacije do 48 sati nakon PCI) presudnog velikog (obilnijeg) ili manjeg krvarenja, ili značajna komplikacija na mjestu pristupa krvnim sudovima.

Ishodi	Incidencija		Omjer vjerovatnosti ¹ (95%CI)	p-vrijednost
	Niska doza UFH N = 1024	Standardna doza UFH N = 1002		
Primarni Peri-PCI veliko ili manje krvarenje, ili značajna komplikacija na mjestu vaskularnog pristupa	4.7%	5.8%	0.80 (0.54, 1.19)	0.267
Sekundarni Peri-PCI veliko krvarenje	1.4%	1.2%	1.14 (0.53, 2.49)	0.734
Peri-PCI manje krvarenje	0.7%	1.7%	0.40 (0.16, 0.97)	0.042
Značajna komplikacija na mjestu vaskularnog pristupa	3.2%	4.3%	0.74 (0.47, 1.18)	0.207
Peri-PCI veliko krvarenje ili smrt, MI ili TVR 30. dana	5.8%	3.9%	1.51 (1.0, 2.28)	0.051
Smrt, MI ili TVR 30. dana	4.5%	2.9%	1.58 (0.98, 2.53)	0.059

1: Omjer vjerovatnosti: Niska doza/Standardna doza

Bilješka: MI - infarkt miokarda. TVR - revaskularizacija ciljnog krvnog suda (engl. target vessel revascularization)

Incidencija presudne tromboze u provodnom kateteru je bila 0,1% (1/1002) u pacijenata randomiziranih na "standardnu dozu" UFH, odnosno 0,5% (5/1024) u pacijenata randomiziranih na "nisku dozu" UFH tokom PCI.

Četiri su nerandomizirana pacijenta (0,3%) doživjela trombozu dijagnostičkog katetera tokom koronarografije. U dvanaest uključenih pacijenata (0,37%) je došlo do tromboze u arterijskoj uvodnici, od čega 7 tokom angiografije i 5 tokom PCI.

Liječenje infarkta miokarda s elevacijom ST segmenta (STEMI)

OASIS 6 bilo je dvostruko-slijepo, randomizirano ispitivanje sigurnosti primjene i djelotvornosti fondaparinuksa u dozi od 2,5 mg jedanput na dan u odnosu na uobičajeno liječenje [placebo (47%) ili nefrakcionirani heparin (53%)] u otprilike 12000 pacijenata sa STEMI. Svi su pacijenti primili standardno liječenje za STEMI, uključujući primarnu perkutanu koronarnu intervenciju (PCI) (31%), trombolitike (45%) ili su liječeni konzervativno (bez reperfuzijskog liječenja) (24%). Od pacijenata koji su primali trombolitike, 84% ih je liječeno nespecifičnim fibrinolitičkim agensima (prvenstveno streptokinazom). Prosječno trajanje liječenja iznosilo je 6,2 dana za pacijente na fondaparinuksu. Prosječna starosna dob pacijenata iznosila je 61 godinu, a otprilike ih je 40% bilo staro najmanje 65 godina. Oko 40% pacijenata imalo je blago (klirens kreatinina ≥ 50 do < 80 ml/min), a oko 14% umjereno (klirens kreatinina ≥ 30 do < 50 ml/min) oštećenje bubrega.

Primarna presudna mjera ishoda bila je kombinacija smrtnog ishoda i rekurentnog infarkta miokarda (re-MI) tokom 30 dana od randomizacije. Incidencija smrti/ (re-MI) tridesetog dana bila je značajno smanjena sa 11,1% u kontrolnoj grupi na 9,7% u grupi liječenoj fondaparinuksom (omjer rizika 0,86; 95% CI, 0,77; 0,96, $p = 0,008$). U prethodno definiranom stratumu u kojem se fondaparinuks upoređivao s placebom (tj. pacijentima liječenim nespecifičnim fibrinoliticima (77,3%), specifičnim fibrinoliticima (0,3%), primarnom perkutanom koronarnom intervencijom (0,4%), te s onima bez reperfuzijskog liječenja (22%)), incidencija smrti/rekurentnog infarkta miokarda tridesetog dana bila je značajno smanjena sa 14,0% u grupi na placebo na 11,3% (omjer rizika 0,80; 95% CI, 0,69; 0,93, $p = 0,003$). U prethodno definiranom stratumu u kojem se fondaparinuks upoređivao s nefrakcioniranim heparinom [pacijenti liječeni primarnom perkutanom koronarnom intervencijom (58,5%), specifičnim fibrinoliticima (13%), nespecifičnim fibrinoliticima (2,6%) i bez reperfuzijskog liječenja (25,9%)], efekti fondaparinuksa i nefrakcioniranog heparina na incidenciju smrti/rekurentnog infarkta miokarda tridesetog dana nisu bili statistički različiti: 8,3% prema 8,7% (omjer rizika 0,94; 95% CI, 0,79; 1,11, $p = 0,460$). Međutim, u ovom stratumu, u podgrupi pacijenata koja je podvrgnuta trombolizi ili nije reperfundirana (tj. pacijenti koji nisu podvrgnuti primarnoj perkutanoj koronarnoj intervenciji) incidencija smrti/rekurentnog infarkta miokarda tridesetog dana bila je značajno smanjena sa 14,3 % u pacijenata liječenih nefrakcioniranim heparinom na 11,5 % u pacijenata liječenih fondaparinuksom (omjer rizika 0,79; 95% CI, 0,64; 0,98, $p = 0,03$).

Incidencija mortaliteta svih uzroka tridesetog dana bila je također značajno smanjena s 8,9% u kontrolnoj grupi na 7,8% u skupini liječenoj fondaparinuksom (omjer rizika 0,87; 95% CI, 0,77; 0,98, $p = 0,02$). Razlika u mortalitetu bila je statistički značajna u stratumu 1 (u poređenju sa placebo), ali ne i u stratumu 2 (u usporedbi s nefrakcioniranim heparinom). Smanjeni mortalitet zabilježen u grupi liječenoj fondaparinuksom održan je do kraja razdoblja praćenja od 180 dana.

U pacijenata koji su revaskularizirani trombolitikom fondaparinuks je značajno smanjio incidenciju smrti/rekurentnog infarkta miokarda tridesetog dana s 13,6% u kontrolnoj grupi na 10,9% (omjer rizika 0,79; 95% CI, 0,68; 0,93, $p = 0,003$). U pacijenata koji inicijalno nisu liječeni reperfuzijskom terapijom, incidencija smrti/rekurentnog infarkta miokarda tridesetog dana bila je značajno smanjena s 15% u kontrolnoj grupi na 12,1% u grupi liječenoj fondaparinuksom (omjer rizika 0,79; 95% CI, 0,65; 0,97, $p = 0,023$). U pacijenata podvrgnutih primarnoj perkutanoj koronarnoj intervenciji, incidencija smrti/rekurentnog infarkta miokarda tridesetog dana nije bila statistički različita između dvije grupe (6,0% u grupi liječenoj fondaparinuksom prema 4,8% u kontrolnoj grupi; omjer rizika 1,26; 95% CI, 0,96; 1,66).

Do devetog dana je 1,1% pacijenata liječenih fondaparinuksom i 1,4% pacijenata u kontrolnoj grupi doživjelo ozbiljno krvarenje. Od pacijenata koji su primali trombolitik, ozbiljno krvarenje je nastupilo u 1,3% pacijenata u grupi liječenoj fondaparinuksom i u 2,0% pacijenata u kontrolnoj grupi. U pacijenata

koji inicijalno nisu reperfuzijski liječeni, incidencija ozbiljnog krvarenja bila je 1,2% u grupi liječenoj fondaparinuksom, a 1,5% u kontrolnoj grupi. U pacijenata podvrgnutih primarnoj perkutanoj koronarnoj intervenciji, incidencija ozbiljnog krvarenja iznosila je 1,0% u grupi liječenoj fondaparinuksom, a 0,4% u kontrolnoj grupi.

U pacijenata koji su podvrgnuti primarnoj PCI, incidencija tromboze u provodnom kateteru je u fondaparinuks skupini iznosila 1,2% naspram 0% u kontrolnih ispitanika.

Nalazi djelotvornosti i rezultati obzirom na ozbiljno krvarenje bili su konzistentni kroz prethodno specificirane podgrupe, kao npr. grupe starijih pacijenata, pacijenata s oštećenjem bubrega, grupe prema tipu istodobne primjene inhibitora agregacije trombocita (aspirin, tienopiridini).

Liječenje pacijenata s akutnom spontanom i simptomatskom površinskom venskom trombozom bez prateće duboke venske tromboze (DVT)

Randomizirano, dvostruko-slijepo kliničko ispitivanje (CALISTO) uključilo je 3002 ispitanika s akutnom simptomatskom, izoliranom, spontano nastalom trombozom površne vene donjih ekstremiteta, u dužini barem 5 cm, a potvrđene kompresijskim ultrazvukom. U ispitivanje nisu bili uključeni pacijenti s pratećom DVT ili trombozom površne vene unutar 3 cm od safeno-femoralnog ušća. Isključeni su i pacijenti s teškim oštećenjem funkcije jetre, teškim oštećenjem funkcije bubrega (kreatinin klirens <30 ml/min), malom tjelesnom težinom (<50 kg), aktivnom malignom bolešću, simptomatskom PE ili anamnezom nedavno preboljele DVT/PE (<6 mjeseci), površinskom venskom trombozom (<90 dana), ili pak površinskom venskom trombozom kao posljedicom skleroterapije ili postavljenog venskog puta ili koji su imali povišeni rizik od krvarenja.

Pacijenti su randomizirani u grupu koja je primala fondaparinuks 2,5 mg jednom na dan ili placebo tokom 45 dana, uz primjenu elastičnih čarapa, analgetike i/ili topikalne NSAID. Praćenje je nastavljeno do 77 dana. U ispitivanju je sudjelovalo 64% žena, s prosjekom godina 58, a 4,4% ispitanika je imalo klirens kreatinina <50 ml/min.

Primarni ishod djelotvornosti, udruženi događaji simptomatske PE, simptomatske DVT, simptomatskog proširenja površinske venske tromboze, ponovne pojave simptomatske površinske venske tromboze ili smrtnog ishoda do 47-og dana, je značajno smanjen s 5,9% u pacijenata na placebo, na 0,9% u onih koji su primali fondaparinuks 2,5 mg (relativna redukcija rizika: 85,2%; 95% CI, 73,7% do 91,7% [p<0,001]). Incidencija svake tromboembolijske komponente primarnog ishoda je također značajno smanjena u fondaparinuks grupi pacijenata kako slijedi: simptomatska PE [0 (0%) naspram 5 (0,3%) (p=0,031)], simptomatska DVT [3 (0,2%) naspram 18 (1,2%); relativna redukcija rizika od 83,4% (p<0,001)], simptomatsko proširenje (ekstenzija) površinske venske tromboze [4 (0,3%) naspram 51 (3,4%); relativna redukcija rizika od 92,2% (p<0,001)], recidiv simptomatske površinske venske tromboze [5 (0,3%) naspram 24 (1,6%); relativna redukcija rizika od 79,2% (p<0,001)].

Stopa smrtnosti je bila niska i slična između ispitivanih grupa, s 2 smrti (0,1%) u fondaparinuks grupi naspram 1 smrti (0,1%) u placebo grupi.

Djelotvornost je bila održana do 77. dana i bila je konzistentna unutar svih predefiniраниh podgrupa uključujući i pacijente s varikoznim venama i pacijente s površinske venske tromboze lokaliziranom ispod koljena.

Veliko krvarenje pojavilo se u jednog pacijenta na fondaparinuksu (0,1%) i u jednog na placebo (0,1%). Klinički značajno manje krvarenje javilo se u 5 pacijenata na fondaparinuksu (0,3%) i 8 pacijenata na placebo (0,5%).

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Nakon subkutane primjene fondaparinuks se potpuno i brzo apsorbira (apsolutna bioraspoloživost 100%). Nakon pojedinačne subkutane injekcije fondaparinuksa od 2,5 mg mladim zdravim osobama, maksimalna koncentracija u plazmi (prosječni C_{max} = 0,34 mg/l) postiže se 2 sata nakon primjene. Koncentracije u plazmi u vrijednosti pola prosječnog C_{max} postižu se 25 minuta nakon primjene.

Kod zdravih starijih osoba farmakokinetika fondaparinuksa primijenjenog subkutano je linearna u rasponu 2 to 8 mg. Pri primjeni jednom na dan subkutano, stanje dinamičke ravnoteže u plazmi (stalna koncentracija) postiže se nakon 3-4 dana, uz porast C_{max} i AUC od 1,3 puta.

Ocjena prosječnih vrijednosti (CV%) farmakokinetičkih parametara za fondaparinuks u stanju dinamičke ravnoteže u pacijenata nakon ugradnje umjetnog kuka, koji su primali fondaparinuks 2,5 mg jednom na dan su: C_{max} (mg/l) - 0,39 (31%), T_{max} (h) - 2,8 (18%) i C_{min} (mg/l) -0,14 (56%). U pacijenata s frakturom kuka povezanom s njihovom starijom životnom dobi, koncentracije fondaparinuksa u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže su: C_{max} (mg/l) - 0,50 (32%), C_{min} (mg/l) - 0,19 (58%).

Distribucija

Volumen raspodjele fondaparinuksa je ograničen (7-11 litara). Fondaparinuks se *in vitro*, u zavisnosti od koncentraciji odgovarajuće doze u plazmi, u velikoj mjeri i specifično veže za antitrombinski protein (98,6 % do 97,0 % u rasponu koncentracije od 0,5 do 2 mg/l). Fondaparinuks se ne veže značajno na druge proteine plazme, uključujući trombocitni faktor 4 (PF4).

Obzirom da se fondaparinuks ne veže značajno na druge proteine plazme, osim AT III, ne očekuju se interakcije s drugim lijekovima zbog istiskivanja s mjesta vezivanja na proteine.

Biotransformacija

Iako nije u potpunosti ocijenjen, nema dokaza o metaboliziranju fondaparinuksa, a posebno nema dokaza o stvaranju aktivnih metabolita.

Fondaparinuks ne inhibira enzime CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 niti CYP3A4) *in vitro*. Zbog toga se ne očekuje da bi fondaparinuks ulazio u interakcije s drugim lijekovima *in vivo* inhibicijom metabolizma posredovanog CYP enzimima.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije (t_{1/2}) iznosi oko 17 sati u zdravih mladih osoba, a oko 21 sat u starijih zdravih osoba. Fondaparinuks se 64 - 77 % izlučuje putem bubrega u neizmijenjenom obliku.

Posebne grupe pacijenata

Pedijatrijska populacija - nije ispitivana primjena fondaparinuksa u djece u prevenciji VTE niti liječenju površinske venske tromboze ili akutnog koronarnog sindroma.

Stariji pacijenti - bubrežna funkcija može slabiti sa starosnom dobi te zbog toga starije osobe mogu imati smanjeni kapacitet izlučivanja. U pacijenata starijih od 75 godina kojima je potreban ortopedski zahvat, procijenjeni klirens iz plazme bio je 1,2 do 1,4 puta manji nego u pacijenata mlađih od 65 godina.

Oštećenje bubrega - u poređenju s pacijentima s normalnom funkcijom bubrega (klirens kreatinina > 80 ml/min), klirens iz plazme je 1,2 do 1,4 puta manji u pacijenata s blagim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 50 do 80 ml/min), a prosječno 2 puta manji u pacijenata s umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 30 do 50 ml/min). U pacijenata s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min), klirens iz plazme je oko 5 puta manji nego kod normalne bubrežne funkcije. Pripadajuće terminalne vrijednosti poluživota iznosile su 29 sati kod umjerenog, te 72 sata kod teškog oštećenja bubrega.

Pol: nisu zabilježene razlike obzirom na pol nakon primjene prilagođene tjelesnoj težini ispitivanih.

Rasa: farmakokinetičke razlike među rasama nisu prospektivno ispitivane. Međutim, studija provedena na zdravim osobama u Aziji (Japanci), nije pokazala drugačiji farmakokinetički profil u poređenju sa zdravim bijelcima. Isto tako, nisu zabilježene razlike u klirensu između afroamerikanaca i bijelaca nakon ortopedskih operacija.

Tjelesna masa: plazmatski klirens fondaparinuksa povećava se s povećanjem tjelesne mase (povećanje od 9% na 10 kg).

Oštećenje jetre: Kod jedne subkutane doze fondaparinuksa kod pacijenata s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh B) ukupni (vezani i nevezani) C_{max} i AUC su umanjani za 22% i 39% respektivno u

poređenju s pacijentima s normalnom funkcijom jetre. Snižene koncentracije fondaparinuksa u plazmi pripisane su smanjenom vezivanju na AT III, kao posljedici njegove snižene plazmatske koncentracije u pacijenata s jetrenim oštećenjem, što je rezultiralo povećanim bubrežnim klirensom fondaparinuksa. Posljedično se u pacijenata s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre ne očekuje promjena koncentracije slobodnog fondaparinuksa, te na temelju farmakokinetike nije potrebna prilagodavanje doze.

Farmakokinetika fondaparinuksa nije ispitivana u pacijenata s teškim oštećenjem jetre (vidjeti poglavlje 4.2 i 4.4).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Preklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih ispitivanja farmakološke sigurnosti, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti. Zbog ograničene izloženosti, ispitivanja na životinjama nisu dovoljna za ocjenu toksičnog efekta na reprodukciju.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Spisak pomoćnih supstanci

Pomoćne komponente: natrijev klorid, voda za injekcije, hidrokloridna kiselina i natrijev hidroksid.

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka kliničkih studija Arixtra se ne smije miješati sa drugim lijekovima.

6.3. Rok trajanja

Rok trajanja lijeka Arixtra 2,5 mg/0,5 ml je 3 godine

Lijek ne upotrebljavati nakon isteka roka trajanja.

Ako se fondaparinuks natrijum doda u 0,9% fiziološku otopinu, trebalo bi ga upotrijebiti odmah, ali se može čuvati na sobnoj temperaturi najduže 24 sata.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 25°C, ne smrzavati.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja

Kutija sa 10 napunjenih šprica, rastvor za injekcije, 2,5 mg/0,5 ml
Staklena šprica (1 ml) (staklo tipa I) s gumenim klipom (brombutil ili hlorbutil guma) i pričvršćenom injekcijskom iglom (G 27 x 12,7 mm).

6.6 Uputstvo za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka

Arixtra se daje intravenski ili subkutano. Intramuskularna primjena je kontraindicirana.

Subkutana injekcija fondaparinuksa se daje na isti način kao klasična injekcija. Intravenska primjena treba uslijediti kroz postojeći intravenski put ili direktno ili uz mali volumen (25 ili 50 ml) 0,9% fiziološke otopine.

Rastvor fondaparinuksa za injekciju treba vizuelno pregledati na prisustvo stranih čestica i promjenu boje.

Arixtra, već napunjene šprice, su dizajnirane sa automatskim zaštitnim sistemom igle koji pruža zaštitu od slučajnog uboda nakon aplikacije.

Neupotrijebljeni lijek ili otpadni materijal treba odložiti na siguran način u skladu sa lokalnim pravilima.

Uputstvo za upotrebu (samoinjiciranje)

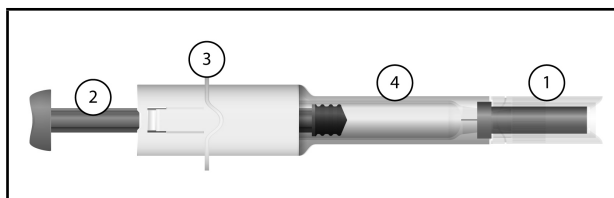
Dijelovi napunjene šprice:

er Čvrsti štitnik za iglu

& Klip

● Hvatište za prst

○ Zaštitni valjak



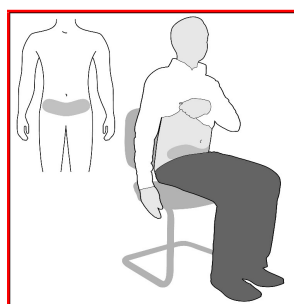
Šprica sa automatskim sistemom zaštite od igle

Korak po korak vodič za upotrebu lijeka Arixtra

1. Dobro oprati ruke sapunom i vodom te ih obrisati.
2. Izvaditi injekciju iz pakovanja i provjeriti slijedeće:
 - datum isteka roka trajanja
 - da je rastvor bistar i bezbojan i da nema stranih čestica
 - da li je pakovanje otvarano ili oštećeno

3. Udobno sjesti ili leći.

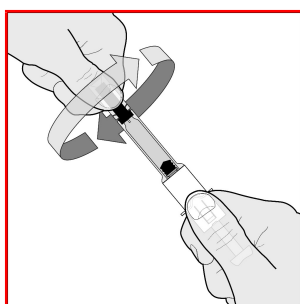
Izabrati mjesto na donjem dijelu trbuha, najmanje 5 cm od pupka (Slika 1). Ako nije moguća primjena u donji dio trbuha, potražite savjet medicinske sestre ili svog ljekara. Injekcije **primijenite naizmjenično na lijevu i desnu stranu** donjeg dijela trbuha. To će dovesti do smanjenja neugodnosti na mjestu primjene.



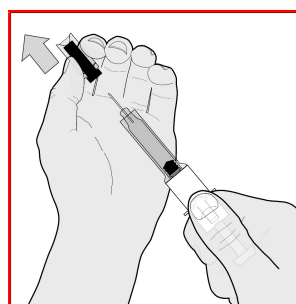
Slika 1

4. Dezinficirati područje injiciranja vaticom i alkoholom.

5. Skinuti štitnik s igle tako da se najprije zavrne (Slika 2), a zatim povuče sa šprice slika 3.
Odložite štitnik.



Slika 2

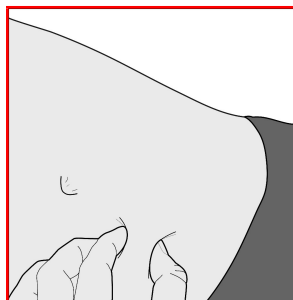


Slika 3

Važne napomene

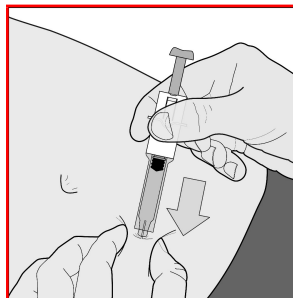
- Ne dodirivati iglu i paziti da igla ne dotakne nikakvu površinu prije injiciranja.
- Prisutnost malog mjehurića zraka u šprici je normalna. **Ne treba pokušavati odstraniti taj mjehurić** prije injiciranja kako se ne bi izgubio dio lijeka.

6. Očišćenu kožu nježno stisnuti da nastane kožni nabor. Tokom cjelokupnog vremena injiciranja držati kožni nabor palcem i kažiprstom (Slika 4).



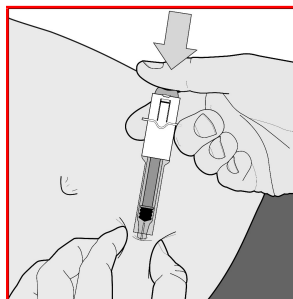
Slika 4

7. Čvrsto držati špricu za hvatište za prst. Uvesti iglu okomito (pod uglom od 90°) cijelom dužinom u nabor kože (Slika 5).



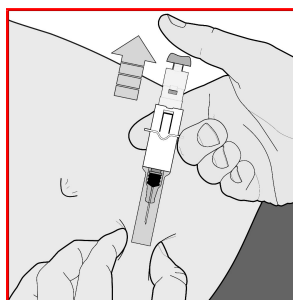
Slika 5

8. Injicirati CJELOKUPAN sadržaj šprice pritišćući klip do kraja. To će aktivirati automatski sistem zaštite igle (Slika 6).



Slika 6

9. Otpustiti klip i igla će se automatski izvući iz kože i povući u zaštitni valjak, gdje će biti trajno zatvorena (Slika 7).



Slika 7

10. Nemojte bacati iskorištenu špricu putem kućnog otpada. Odložiti na siguran način u skladu sa lokalnim propisima.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa; izuzetno se izdaje uz recept za potrebe nastavka bolničkog liječenja.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

Administrativno sjedište

BGP Products Operations GmbH
Turmstrasse 24, 6312 Steinhausen, Švicarska

Proizvođač gotovog lijeka

Aspen Notre Dame de Bondeville
1, rue de l'Abbaye 76960 Notre Dame de Bondeville, Francuska

i

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Höhe,
Benzstrasse 1
61352 Bad Homburg v. d. Höhe
Njemačka

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

Mylan d.o.o.
Kolodvorska 12/3
71 000 Sarajevo
Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

04-07.3-2-5801/22 od 25.12.2023. godine

Datum revizije teksta: 25.12.2023. godine