

**Збирен извештај за особините на лекот
ARIXTRA/АРИКСТРА**

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml раствор за инјекции, претходно наполнет шприц.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секој претходно наполнет шприц (0,5 ml) содржи 2,5 mg фондапаринукс натриум.

Екципиент(и) со познат ефект: Содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) по доза и затоа се смета дека е без натриум.

За целосна листа на екципиенти, види дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Раствор за инјекции.

Растворот е бистара и безбојна течност.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

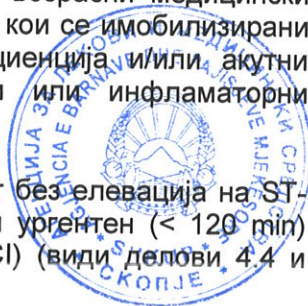
4.1. Терапевтски индикации

Превенција на венски тромбемболиски настани (VTE) кај возрасни кои подлежат на големи ортопедски хируршки интервенции на долните екстремитети како што е фрактура на колк, големи хируршки интервенции на колено или операција на замена на колк.

Превенција на венски тромбемболиски настани (VTE) кај возрасни кои подлежат на абдоминална операција, за кои се смета дека имаат висок ризик од тромбемболиски компликации, како кај пациенти кои подлежат на операција за абдоминален канцер (види дел 5.1).

Превенција на венски тромбемболиски настани (VTE) кај возрасни медицински пациенти за кои се смета дека имаат висок ризик од VTE и кои се имобилизирани заради акутно заболување како кај кардијална инсуфициенција и/или акутни респираторни пореметувања, и/или акутни инфективни или инфламаторни заболувања.

Третман на нестабилна ангина или миокардијален инфаркт без елевација на ST-сегмент (UA/NSTEMI) кај возрасни кај кои не е индициран ургентен (< 120 min) инвазивен третман (перкутана коронарна интервенција PCI) (види делови 4.4 и 5.1).



Третман на миокардијален инфаркт со елевација на ST сегмент (STEMI) кај возрасни кои се третирани со тромболитици или кои иницијално не треба да примаат било каква друга форма на реперфузиона терапија.

Третман на возрасни со акутни симптоматски спонтани суперфицијални венски тромбози на долните екстремитети без истовремена длабока венска тромбоза (види делови 4.2 и 5.1).

4.2. Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Пациенти кои подлежат на големи ортопедски или абдоминални хируршки интервенции.

Препорачаната доза на фондапаринукс е 2,5 mg еднаш дневно администрирано пост-оперативно со супкутана инјекција.

Иницијалната доза треба да се даде 6 часа по завршување на хируршката интервенција под услов хемостазата да биде воспоставена.

Третманот треба да се продолжи се додека не се намали ризикот од венска тромбемболија, вообичаено додека пациентот е во болница, најмалку 5-9 дена после операцијата. Искуствата покажуваат дека кај пациенти кои подлежат на операција на фрактура на колк, ризикот од VTE продолжува после 9 дена од операцијата. Кај овие пациенти употребата на продолжена профилакса со фондапаринукс треба да се разгледа до дополнителни 24 дена (види дел 5.1).

Медицински пациенти кои се со висок ризик од тромбемболични компликации базирани на индивидуална процена на ризикот

Препорачаната доза на фондапаринукс е 2,5 mg еднаш дневно администрирано со супкутана инјекција. Третирање во временски период од 6-14 дена било клиничко испитувано кај медицински пациенти (види дел 5.1).

Третман на нестабилна ангина/миокардијален инфаркт без елевација на ST сегментот (UA/NSTEMI)

Препорачаната доза на фондапаринукс е 2,5 mg еднаш дневно, администрирано со супкутана инјекција. Третманот треба да се започне колку што е можно побргу по дијагностицирањето и да се продолжи максимално до 8 дена или до отпуштањето од болница, доколку тоа се случи порано.

Ако пациентот е подложен на перкутана коронарна интервенција (PCI), треба да се администрира нефракциониран хепарин (UFH) во согласност со стандардната пракса за време на PCI, земајќи го во предвид потенцијалниот ризик на пациентот од крварење, вклучувајќи го времето од последната доза на фондапаринукс (види дел 4.4). Времето на повторното супкутано давање на фондапаринукс по отстранување на шитовите (sheath) треба да биде базирано на клиничката проценка. Во пивот клиничката студија UA/NSTEMI, третманот со фондапаринукс бил повторно започнат не порано од 2 часа после отстранувањето на шитовите (sheath).

Третман на миокардијален инфаркт со елевација на ST сегмент (STEMI)

Препорачаната доза на фондапаринукс е 2,5 mg, еднаш дневно. Првата доза на фондапаринукс се администрира интравенски и последователните дози се администрираат со супкутани инјекции. Третманот треба да се започне колку што е можно побрзо по дијагностицирањето и да се продолжи максимално до 8 дена или до отпуштањето од болница, доколку тоа настане порано.

Ако пациентот е подложен на не-примарна PCI, треба да се администрира нефракциониран хепарин (UFH) во согласност со стандардната пракса за време на PCI, земајќи ги во предвид потенцијалниот ризик на пациентот од крварење, вклучувајќи го времето од последната доза на фондапаринукс (види дел 4.4). Времето на повторното супкутано давање на фондапаринукс после отстранување на шитовите (sheath) треба да биде базирано на клиничката проценка. Во пивот клиничка студија STEMI, третманот со фондапаринукс бил повторно започнат не порано од 3 часа од отстранувањето на шитовите (sheath).

- Пациенти кои се подложени на коронарна артериска бајпас графт (CABG) операција

Кај STEMI или UA/NSTEMI пациенти кои подлежат на коронарна артериска бајпас графт операција (CABG), фондапаринукс каде е можно, не треба да се дава за време на 24 часа пред операцијата и може повторно да се вклучи 48 часа пост-оперативно.

Третман на суперфицијална венска тромбоза

Препорачаната доза на фондапаринукс е 2,5 mg еднаш дневно, администриран со супкутана инјекција. Пациентите погодни за третман со фондапаринукс 2,5 mg треба да имаат акутна, симптоматска, изолирана, спонтанa суперфицијална венска тромбоза на долните екстремитети, со најмала должина од 5 cm, и документирана со ултрасонографско испитување или со други објективни методи. Третманот треба да започне што е можно побрзо по воспоставување на дијагнозата и по исклучувањето на истовремена длабока венска тромбоза (DVT) или суперфицијална венска тромбоза во граници од 3 cm од сафено-феморалниот спој. Третманот треба да се продолжи најмалку 30 дена, а најмногу до 45 дена кај пациенти со висок ризик од тромбемболични компликации (види делови 4.4 и 5.1). Може на пациентите да им се препорача сами да го инјектираат лекот доколку се забележи дека се подготвени и способни тоа да го изведат. Докторот треба да обезбеди јасни инструкции за самостојно инјектирање.

- Пациенти кои подлежат на хируршки операции или на други инвазивни процедури

Кај пациенти со суперфицијална венска тромбоза кои подлежат на хируршки зафати или на други инвазивни процедури, фондапаринукс, доколку е можно, не треба да се дава 24 часа пред операцијата. Со фондапаринукс може повторно да се започне најрано 6 часа после операцијата под услов хемостаза да биде воспоставена.

Специјални популации

Превенција од VTE кои следат по операција.

Кај пациенти кој подлежат на операција, времето на првата фондапаринукс инјекција треба да е стриктно адхерентно кај пациенти ≥ 75 години, и/или телесна



тежина <50 kg и/или ренално оштетување со креатинин клиренс помеѓу 20 и 50 ml/min.

Првата фондапаринукс администрација не треба да се даде порано од 6 часа по завршување на хируршката интервенција. Инјекцијата не треба да се даде додека не се воспостави хемостазата (види дел 4.4).

Ренално оштетување

- *Профилактика на VTE*- Фондапаринукс не треба да се користи кај пациенти со креатинин клиренс < 20 ml/min (види дел 4.3). Дозата треба да се намали до 1,5 mg еднаш дневно кај пациенти со креатинин клиренс помеѓу 20 до 50 ml/min (види делови 4.4 и 5.2). Не е потребно намалување на дозата кај пациенти со лесна ренална инсуфициенција (креатинин клиренс > 50 ml/min).
- *Третман на UA/NSTEMI и STEMI* – Фондапаринукс не треба да се користи кај пациенти со креатинин клиренс < 20 ml/min (види дел 4.3). Не е потребно намалување на дозата за пациенти со креатинин клиренс > 20 ml/min.
- *Третман на суперфицијална венска тромбоза* - Фондапаринукс не треба да се користи кај пациенти со креатинин клиренс < 20 ml/min (види дел 4.3). Дозата треба да се намали на 1,5 mg еднаш дневно, кај пациенти со креатинин клиренс од 20 до 50 ml/min (види делови 4.4 и 5.2). Не е потребно намалување на дозата за пациенти со лесно ренално оштетување (креатинин клиренс >50 ml/min). Безбедноста и ефикасноста на 1,5 mg не била испитувана (види дел 4.4).

Хепатално оштетување –

- *Превенција на VTE и третман на UA/NSTEMI и STEMI* - Не е потребно прилагодување на дозите кај пациенти со лесно до умерено хепатално оштетување. Кај пациенти со тешко хепатално оштетување, фондапаринукс треба внимателно да се употребува затоа што оваа група на пациенти не е испитувана (види дел 4.4 и 5.2).
- *Третман на суперфицијална венска тромбоза* - Безбедноста и ефикасноста на фондапаринукс кај пациенти со тешки хепатални нарушувања не се испитувани, затоа фондапаринукс не се препорачува за употреба кај тие пациенти (види дел 4.4).

Педијатриска популација - Фондапаринукс не се препорачува за употреба кај деца под 17 годишна возраст затоа што не постојат податоци за безбедноста и ефикасноста.

Ниска телесна тежина

- *Превенција на VTE и третман на UA/NSTEMI и STEMI* - Пациенти со телесна тежина < 50 kg имаат зголемен ризик од крварење. Елиминацијата на фондапаринукс се намалува со тежината. Фондапаринукс треба да се користи внимателно кај овие пациенти (види дел 4.4)



- Третман на супрефицијална венска тромбоза - Безбедноста и ефикасноста на фондапаринукс кај пациенти со телесна тежина помала од 50 kg не била испитувана, затоа не се препорачува негова употреба кај овие пациенти (види дел 4.4).

Начин на употреба

- **Субкутана администрација**
Фондапаринукс се администрира со длабока супкутана инјекција додека пациентот лежи. Местото на апликација треба да биде помеѓу левиот и десниот антеролатерален и левиот и десниот постеролатерален абдоминален сид. За да се избегне губење на лекот, кога се користи претходно наполнет шприц, не го истиснувајте меурчето воздух од шприцот пред инјектирањето. Целата должина на иглата треба да се внесе перпендикуларно (под прав агол) во кожниот набор држен помеѓу палецот и показалецот; кожниот набор треба да се држи за време на инјектирањето.
- **Интравенска администрација (прва доза само кај пациенти со STEMI)**
Интравенска апликација треба да се спроведе преку веќе постоечка интравенска линија или директно или со користење на мал волумен (25 или 50 ml) 0,9% физиолошки раствор во мини кеси. За да се избегне губење на лекот, кога се користи претходно наполнетиот шприц, не го истиснувајте меурчето воздух од шприцот пред инјектирањето. По завршувањето со апликацијата, интравенската линија треба добро да се измие со физиолошки раствор после инјекцијата, за да бидете сигурни дека целиот лек е администриран. Доколку се администрира со мини кеса, инфузијата треба да се дава повеќе од 1 до 2 минути.

За дополнителни информации во врска со користењето, ракувањето и отстранувањето види дел 6.6.

4.3. Контраиндикации

- хиперсензитивност на активната супстанца или на некој од екипиентите наведени во дел 6.1,
- активно клинички значајно крварење,
- акутен бактериски ендокардитис,
- тешка ренална инсуфициенција дефинирана со креатинин клиренс < 20 ml/min.

4.4. Специјални предупредувања и мерки на претпазливост за употреба

Фондапаринукс не треба да се администрира интрамускулно.

Хеморагии

Фондапаринукс треба да се употребува внимателно кај пациенти кои имаат зголемен ризик од крварење, како кај пациенти со конгенитални или стекнати нарушувања на крварење (на пр. број на тромбоцити <50,000/mm³), активно улцеративно гастроинтестинално заболување и скорешно интракранијално крварење или непосредно по операција на мозок, р'бетен мозок или око и кај посебни групи на пациенти кои се наведени подолу.



За превенција од VTE - Лековите кои може да го зголемат ризикот од крварење не треба да се администрираат истовремено со фондапаринукс. Овие лекови ги вклучуваат дезирудин, фибринолитички лекови, GP IIb/IIIa рецепторни антагонисти, хепарин, хепариноиди или ниско молекуларен хепарин (LMWH). Кога е потребно, истовремена терапија со антагонисти на витамин К треба да се администрира во согласност со информациите од дел 4.5. Други антитромбоцитни лекови (ацетилсалицилна киселина, дипиридамол, сулфинпиразон, тиклопидин или клопидогрел) и NSAID треба да се користат внимателно. Доколку е неопходно истовременото користење на лековите, потребно е е внимателно мониторирање на пациентот.

За третман на UA/NSTEMI и STEMI - Фондапаринукс треба да се користи со внимание кај пациенти кои биле третирани истовремено со други лекови кои го зголемуваат ризикот од крварење (како што се GP IIb/IIIa инхибитори или тромболитици).

Третман на суперфицијална венска тромбоза - Фондапаринукс треба да се користи внимателно кај пациенти кои истовремено се третираат со други лекови кои го зголемуваат ризикот од појава на крварење.

PCI и ризикот од настанување тромб при од водечки катет

Кај STEMI пациенти кои подлежат на примарно PCI, користењето на фондапаринукс пред и за време на PCI не се препорачува. Слично, кај UA/NSTEMI пациенти со живото-загрозувачки состојби за кои е потребна итна реваскуларизација, користењето на фондапаринукс пред и за време на PCI не се препорачува. Тоа се пациенти со рефракторна или рекурентна ангина поврзани со динамична ST девијација, срцева слабост, живото-загрозувачки аритмии или хемодинамска нестабилност.

Кај UA/NSTEMI и STEMI пациенти кои подлежат на не-примарна PCI, употребата на фондапаринукс како единствен антикоагуланс за време на PCI не се препорачува, заради зголемениот ризик од настанување на тромб од водечкиот катетер (види клинички студии во дел 5.1). Затоа адјувантен UFH треба да се користи во тек на не-примарна PCI во согласност со стандардната пракса (види дозирање во дел 4.2).

Пациенти со суперфицијална венска тромбоза

Присуство на суперфицијална венска тромбоза поголема од 3 cm од сафено-феморалниот спој треба да биде потврдена и треба да се исклучи присуство на истовремена DVT со ултразвук со притисок или други објективни методи пред да се започне со третман со фондапаринукс. Не постојат податоци за користењето на фондапаринукс 2,5 mg кај пациенти со суперфицијална венска тромбоза кои истовремено имаат DVT или пациенти со суперфицијална венска тромбоза во граници од 3 cm од сафено-феморалниот спој (види дел 4.2 и 5.1).

Безбедноста и ефикасноста на фондапаринукс 2,5 mg не била испитувана кај следниве групи: пациенти со суперфицијална венска тромбоза која настанала по склеротерапија или која резултирала како компликација од интравенозна линија; пациенти со историја на суперфицијална венска тромбоза во тек на претходните 3

месеци, пациенти со историја на венско тромбемболичко заболување во тек на претходните 6 месеци, или пациенти со активен канцер (види дел 4.2 и 5.1).

Спинална /Епидурална анестезија

Кај пациенти кои подлежат на големи ортопедски операции, епидурални или спинални хематоми кои може да резултираат со долготрајна или трајна парализа не може да се исклучат со истовремено користење на фондапаринукс и спиналната/епидуралната анестезија или спинална пункција. Ризикот од овие ретки настани може да биде поголем со постоперативна употреба на трајни епидурални катетери или истовремено употреба на други лекарства кои делуваат на хемостазата.

Постари пациенти

Постарата популација е со зголемен ризик од крварење. Бидејќи реналната функција генерално опаѓа со годините, постарите пациенти може да покажат редуцирана елиминација и зголемено изложување на фондапаринукс (види дел 5.2). Фондапаринукс треба да се користи со внимание кај постари пациенти (види дел 4.2).

Ниска телесна тежина

- *Превенција на VTE и третман на UA/NSTEMI и STEMI* - Пациенти со телесна тежина < 50 kg, имаат зголемен ризик од крварење. Елиминацијата на фондапаринукс се намалува со тежината. Фондапаринукс треба да се користи со внимание кај овие пациенти (види дел 4.2)
- *Третман на суперфицијална венска тромбоза* - Не постојат расположливи клинички податоци за употребата на фондапаринукс за третман на суперфицијална венска тромбоза кај пациенти со телесна тежина помала од 50 kg. Затоа фондапаринукс не се препорачува за третман на суперфицијална венска тромбоза кај овие пациенти (види дел 4.2).

Ренална инсуфициенција

Фондапаринукс главно се екскретира од бубрезите

- *Профилактика од VTE* - Пациенти со креатинин клиренс < 50 ml/min имаат зголемен ризик од крварење и VTE и треба да бидат третирани со внимание (види делови 4.2, 4.3 и 5.2). Постојат ограничени достапни клинички податоци од пациенти со креатинин клиренс помал од 30 ml/min.
- *Третман на UA/NSTEMI и STEMI* – За третман на UA/NSTEMI и STEMI, постојат ограничени клинички податоци за користењето на фондапаринукс 2,5 mg, еднаш дневно, кај пациенти со креатинин клиренс помеѓу 20 и 30 ml/min. Затоа докторот треба да процени дали користа од третманот го надминува ризикот (види делови 4.2 и 4.3).
- *Третман на суперфицијална венска тромбоза*- Фондапаринукс не треба да се користи кај пациенти со креатинин клиренс < 20 ml/min (види дел 4.3). Дозата треба да се редуцира на 1,5 mg, еднаш дневно, кај пациенти со креатинин клиренс од 20 до 50 ml/min (види делови 4.2 и 5.2). Безбедноста и ефикасноста на 1,5 mg не била испитувана.

Тешко хепатално оштетување

- *Превенција на VTE и третман на UA/NSTEMI и STEMI -*
Подесување на дозата на фондапаринукс не е потребно. Сепак, употребата на фондапаринукс треба со внимание да се разгледа заради зголемениот ризик од крварење поради дефицит на коагулационите фактори кај пациенти со тешко хепатално оштетување (види дел 4.2).
- *Третман на суперфицијална венска тромбоза -*
Не постојат достапни клинички податоци за користењето на фондапаринукс за третман на суперфицијална венска тромбоза кај пациенти со тешко хепатално нарушување. Затоа, фондапаринукс не се препорачува за третман на суперфицијална венска тромбоза кај овие пациенти (види дел 4.2).

Пациенти со хепарин индуцирана тромбоцитопенија (HIT)

Фондапаринукс треба да се користи внимателно кај пациенти со историја на HIT. Ефикасноста и безбедноста на фондапаринукс не се формално испитувани кај пациенти со HIT тип II. Фондапаринукс не се врзува со тромбоцитен фактор 4 и вообичаено не реагира вкрстено со сера кај пациенти со хепарин индуцирана тромбоцитопенија (HIT) тип II. Сепак, ретки спонтани пријави на HIT кај пациенти третирани со фондапаринукс биле пријавени.

Алергија на латекс

Заштитникот на иглата од претходно наполнетиот шприц може да содржи природна сува латекс гума која има потенцијал да предизвика алергиски реакции кај лица кои се чувствителни на латекс.

4.5. Интеракции со други лекови или други форми на интеракција

Ризикот од крварење се зголемува со истовремена администрација на фондапаринукс и лекови кои може да го зголемат ризикот од крварење (види дел 4.4).

Орални антикоагуланси (варфарин), инхибитори на тромбоцити (ацетилсалицилна киселина), NSAID (пироксикам) и дигоксин не прават интеракција со фармакокинетиката на фондапаринукс. Дозата на фондапаринукс (10 mg) во студиите на интеракција била повисока од дозата препорачана за постоечките индикации. Фондапаринукс ниту влијае на INR активноста на варфарин, ниту на времето на крварење при третманот со ацетилсалицилна киселина или пироксикам, ниту на фармакокинетиката на дигоксин при стабилна состојба.

Последователна (Follow-up) терапија со друг антикоагулантен лек

Доколку последователната терапија е индицирана со хепарин или LMWH, првата инјекција треба, како основно правило, да се даде еден ден после последната фондапаринукс инјекција.

Ако е потребен последователен третман со антагонист на витамин К, третманот со фондапаринукс треба да се продолжи се додека не се постигнат целните INR вредности.

4.6. Фертиленост, бременост и лактација



Бременост

Не постојат соодветни податоци за користењето на фондапаринукс кај бремени жени. Податоците од студии кај животни се недоволни во однос на ефектите на бременост, ембрио/фетален развој, породување и постнатален развој заради ограничената изложеност. Фондапаринукс не треба да се препишува на бремени жени доколку не е јасно неопходно.

Доење

Фондапаринукс се излачува во млекото на стаорци, но не е познато дали истиот се излачува во хуманото млеко. Не се препорачува доење за време на третман со фондапаринукс. Сепак малку е веројатна оралната апсорпција кај детето.

Фертилноста

Не постојат достапни податоци за ефектот на фондапаринукс врз фертилноста кај луѓето. Студии со животни не покажале било каков ефект врз фертилноста.

4.7 Влијание врз способноста за возење или користење на машини

Не се изведени студии за влијанието врз способноста за возење и користењето на машини.

4.8 Несакани дејства

Најчесто пријавувани сериозни несакани реакции со фондапаринукс се компликации од крварење (на различни места вклучително ретки случаи на интракранијално/интрацеребрално и ретроперитонеално крварење) и анемија. Фондапаринукс треба внимателно да се користи кај пациенти кои имаат зголемен ризик од крварење (види дел 4.4).

Безбедноста на fondaparinux е проценета кај:

- 3595 пациенти кои биле подложени на големи ортопедски операции на долните екстремитети, третирали до 9 дена;
- 327 пациенти кои биле подложени на операции на фрактура на колк, кои биле третирали 3 недели по почетната профилакса од 1 недела;
- 1407 пациенти кои биле подложени на абдоминални операции, третирали до 9 дена;
- 425 интернистички пациенти кои се изложени на ризик од тромбоемболични компликации, третирали до 14 дена;
- 10057 пациенти кои биле подложени на третман на UA или NSTEMI ACS;
- 6036 пациенти кои биле подложени на третман на STEMI ACS

Несаканите ефекти треба да се толкуваат во контекст на хируршките и медицинските индикации. Профилот на несакани дејства пријавени во програмата за третман на акутен коронарен синдром се совпаѓа со несаканите дејства од лекот забележани во профилаксата на VTE.



Несканите дејства се дефинирани врз основа на класата на органи и нивната честота: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), повремени ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), многу ретки ($< 1/10000$), непознати (не може да се процени врз основа на достапните податоци), Несканите дејства треба да се толкуваат во хируршки и медицински контекст.

<u>Класификација по органски системи</u>	<u>Чести</u>	<u>Повремени</u>	<u>Ретко</u>
Инфекции и инфестации			Постоперативна инфекција на рани
Пореметувања на крвта и лимфниот систем	Анемија, постоперативно крварење, утеро-вагинално крварење, хемоптиза, хематурија, хематом, крварење од непцата, пурпура, епистакса, гастроинтестинално крварење, хемартроза*, окуларно крварење*, модринки*	Тромбоцитопенија, тромбоцитемија, абнормални тромбоцити, пореметувања на коагулацијата	Ретроперитонеално крварење, хепатично, интракранијално / интрацеребрално крварење
Пореметување на имуниот систем			Алергиска реакција (вклучително и многу ретки пријави на ангиоедем, анафилактоидна / анафилактичка реакција) Хипокалемија, зголемен непротеински азот (Npn) 1
Пореметувања во метаболизмот и исхраната			Хипокалемија, зголемен непротеински азот (Npn) 1
Пореметувања на нервниот систем		Главоболка	Анксиозност, конфузија, вртоглавица, поспаност, несвестица
Васкуларни пореметувања		Диспнеа	Хипотензија
Респираторни, торакални и медијастинални пореметувања			Кашлица
Гастроинтестинални пореметувања		Мачнина, повраќање	Болка во stomакот, диспепсија, гастритис,



Хепатобилијарни пореметувања	Пореметување на функцијата на црниот дроб, зголемени нивоа на ензимите на црниот дроб	констипација, пролив Билирубинемија
Пореметување на кожата и поткожните ткива Општи пореметувања и реакции на местото на примена	Едематозен осип, чешање Едем, периферен едем, болка, треска, болка во градите, секреција од рани	Реакција на местото на примена, болка во нозете, замор, црвенило, синкопа, напади на топлина, генитален едем

(1) Npp означува непротеински азот како што е уреа, мочна киселина, аминокиселини итн.

*-несакани реакции кои се јавуваат при употреба на повисоки дози од 5 mg/0,4 mL, 7,5 mg/0,6 mL и 10 mg/0,8 mL

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml

Крварењето било често пријавен настан кај пациенти со UA/NSTEMI и STEMI. Инциденцата на пресудените големи крвавења била 2,1 % (fondararinux) наспроти 4,1% (енокспарин) се до, и вклучувајќи го Ден 9 во фазата III UA/NSTEMI студијата и инциденцата на пресудените тешки хеморагии од модифицираните TIMI критериуми била 1,1% (fondararinux) наспроти 1,4% (контролна [UFH/плацебо]) се до, и вклучувајќи го Ден 9 во фазата III од STEMI студијата.

Во фазата III студија кај STEMI пациенти, најчесто пријавени несакани ефекти кои не се поврзани со крварење (пријавени во најмалку 1% од лицата на фондапаринукс) биле атријална фибрилација, пирексија, градна болка, главоболка, вентрикуларна тахикардија, повраќање и хипотензија.

Пријавување на сомнителни несакани реакции

Пријавувањето на сомнителни несакани реакции по одобрување на лекот е важно. Тоа овозможува континуирано следење на односот корист/ризик на лекот. Од здравствените работници се бара да ги пријават сите сомнителни, несакани реакции преку националниот систем за известување.

4.9 Предозирање

Дозите на фондапаринукс над препорачаните може да доведат до зголемен ризик од крварење. Не постои познат антидот на фондапаринукс.



Предозирање поврзано со компликации од крварење треба да доведат до прекинување на третманот и да се бара примарната причина. Иницијација на соодветна терапија како што е хируршка хемостаза, замена на крв, трансфузија со свежа плазма, плазмафераза треба да се разгледаат.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски карактеристики

Фармакотерапевтска група: антитромботични агенси.
АТС код: B01AX05

Фармакодинамски ефекти

Фондапаринукс е синтетски и селективен инхибитор на активираниот фактор X (Ха). Антитромботската активност на фондапаринукс е резултат на антиромбин III (АТIII) посредувана селективна инхибиција на фактор Ха. Со селективно врзување на АТIII, фондапаринукс ја зајакнува (околу 300 пати) вродената неутрализација на фактор Ха со АТIII. Неутрализацијата на фактор Ха ја прекинува каскадната коагулација на крвта и ги инхибира двете тромбин формации и развојот на тромбот. Фондапаринукс не го инактивира тромбинот (активиран фактор II) и нема ефекти врз тромбоцитите.

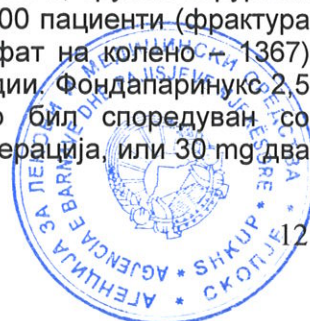
При дози од 2,5 mg, фондапаринукс не влијае на рутинските тестови на коагулација како што е активирано парцијално тромбoplastинско време (aPTT), активирано време на коагулација (ACT) или протромбинско време (PT)/ интернационално нормализирано рацио (INR) тестови во плазмата ниту времето на крварење или фибринолитичката активност. Сепак, ретки спонтани пријави на пролонгиран aPTT се добиени.

Фондапаринукс вообичаено не реагира вкрстено со сера кај пациентите со хепарин индуцирана тромбоцитопенија (HIT). Сепак, ретки спонтани пријави на HIT беа примени кај пациенти третирани со фондапаринукс.

Клинички студии

Првенција на венски тромбемболиски настани (VTE) кај пациенти кои подлежат на големи ортопедски хируршки зафати на долните екстремитети третирани до 9 дена.

Клиничкиот програм со фондапаринукс бил дизајниран да ја демонстрира ефикасноста на фондапаринукс за превенција од венски тромбемболиски настани (VTE), пр. проксимална и дистална длабока венска тромбоза (DVT) и пулмонална емболија (PE) кај пациенти кои се подложени на големи ортопедски хируршки зафати на долните екстремитети, како што е фрактура на колк, крупен хируршки зафат на колено или операција на замена на колк. Над 8000 пациенти (фрактура на колк - 1711, замена на колк - 5829, крупен хируршки зафат на колено - 1367) биле испитувани во контролирани фази II и III клинички студии. Фондапаринукс 2,5 mg еднаш дневно започнато 6-8 часа постоперативно бил споредуван со еноксапарин 40 mg еднаш дневно започнат 12 часа пред операција, или 30 mg два пати на ден започнат 12-24 часа после операција.



Во збирни анализи од овие студии, препорачаниот дозен режим на фондапаринукс наспроти еноксапарин бил поврзан со значително опаѓање (54% [95% CI, 44%; 63%]) во стапка на VTE евалуирана до 11 ден после операцијата, независно од типот на хируршкиот зафат. Поголемиот дел од настаните на крајните точки биле дијагностицирани со претходно закажана венографија и се состоеле главно од дистална DVT, но инциденцата на проксимална DVT била значително намалена. Инциденците на симптоматските VTE, вклучувајќи PE, не биле значително различни помеѓу третираните групи.

Во студии наспроти еноксапарин 40 mg еднаш дневно, почнувајќи 12 часа пред операцијата, крупни крвавења биле забележани во 2,8 % кај пациентите на фондапаринукс третирани со препорачаната доза, во споредба со 2,6% со еноксапарин.

Превенција на венски тромбемболиски настани (VTE) кај пациенти кои подлежат на операции за фрактура на колкот третирани до 24 дена по иницијална профилакса од 1 недела

Во рандомизирана двојно слепа клиничка студија, 737 пациенти биле третирани со фондапаринукс 2,5 mg, еднаш дневно, во период од 7+/- 1 дена по операција за фрактура на колк. На крајот на овој период, 656 пациенти биле рандомизирани да примаат фондапаринукс 2,5 mg еднаш дневно или плацебо за дополнителни 21+/- 2 дена. Фондапаринукс обезбедил значителна редукција во целокупната стапка на VTE во споредба со плацебо [3 пациенти (1,4%) наспроти 77 пациенти (35%), соодветно]. Најголем дел (70/80) од пријавените VTE настани биле венографски детектирани не-симптоматски случаи на DVT. Фондапаринукс исто така обезбедува значителна редукција во стапката на симптоматска VTE (DVT и/или PE) [1 (0,3%) наспроти 9 (2,7%) пациенти, соодветно] вклучувајќи два фатални PE пријавени во плацебо групата. Големи крварења, сите од хируршкото оперативно место и не фатални, биле набљудувани кај 8 пациенти (2,4%) третирани со фондапаринукс 2,5 mg во споредба со 2 (0,6%) со плацебо.

Првенција на венски тромбемболиски настани (VTE) кај пациенти кои подлежат на абдоминални хируршки операции кои се проценети дека се со висок ризик од тромбемболиски компликации, како и пациенти кои подлежат на операции на абдоминален канцер.

Во двојно слепа клиничка студија, 2927 пациенти биле рандомизирани да примат фондапаринукс 2,5 mg еднаш дневно или далтепарин 5000 IU еднаш дневно, со една предоперативна инјекција 2500 IU и прва пост-оперативна инјекција 2500 IU за 7 +/- 2 дена. Главните места на операција биле коло-ректални, гастрични, хепатални, холецистектомија или други интервенции на жолчка. 69% од пациентите биле подложени на операција од канцер. Пациенти кои подлегеле на уролошка (со исклучок на бубрези) или гинеколошка операција, лапароскопска операција или васкуларна операција не биле вклучени во студијата.

Во оваа студија, инциденцата на тотален VTE бил 4,6% (47/1,027) со фондапаринукс, наспроти 6,1% (62/1,021) со далтепарин: преостанат степен на редукција [95%CI]= -25,8% [-49,7%, 9,5%]. Разликата во вкупниот VTE степен помеѓу третираните групи, кои не се статистички значајни, било главно поради редукција на асимптоматска дистална DVT. Инциденцата на симптоматска DVT била слична помеѓу третираните групи: 6 пациенти (0,4%) во групата на

фондапаринукс наспроти 5 пациенти (0,3%) во далтепарин групата. Во голема подгрупа на пациенти кои подлежат на операција на канцер (69% од популацијата на пациенти) VTE стапката била 4,7% во фондапаринукс групата, наспроти 7,7% во далтепарин групата.

Големи крварења бил забележани кај 3,4% од пациентите во фондапаринукс групата и кај 2,4% од далтепарин групата.

Првенција на венски тромбемболички настани (VTE) кај медицински пациенти кои имаат висок ризик од тромбемболични компликации заради ограничената подвижност при акутни заболувања

Во рандомизирана двојно слепа клиничка студија, 839 пациенти биле третирани со фондапаринукс 2,5 mg еднаш дневно или плацебо во период од 6 до 14 дена. Оваа студија вклучува акутни болни медицински пациенти, на возраст ≥ 60 години, за кои се очекува дека треба да мируваат во кревет најмалку четири дена, и хоспитализирани за конгестивни срцеви заболувања NYHA класа III/IV и/или акутно респираторно заболување и/или акутно инфективно или инфламаторно заболување. Фондапаринукс значително ја редуцира целокупната стапка на VTE во споредба со плацебо [18 пациенти (5,6%) наспроти 34 пациенти (10,5%), соодветно]. Поголем дел од несаканите ефекти биле асимптоматска дистална DVT. Фондапаринукс исто така значително ја редуцира стапката од фаталните PE [0 пациенти (0,0%) наспроти 5 пациенти (1,2%), соодветно]. Крупни крварења биле забележани кај 1 пациент (0,2%) од секоја група.

Третман на нестабилна ангина или миокардијален инфаркт без ST сегментна елевација (UA/NSTEMI).

OASIS 5 била двојно слепа, рандомизирана, не-инфериорна студија со фондапаринукс 2,5 mg супкутано, еднаш дневно, наспроти еноксапарин 1 mg/kg супкутано два пати на ден кај приближно 20000 пациенти со UA/NSTEMI. Сите пациенти примале стандарден медицински третман за UA/NSTEMI, 34% од пациентите подлегнале на PCI и 9% подлегнале на CABG. Средното време на третирање било 5,5 дена во групата на фондапаринукс и 5,2 дена во еноксапарин групата. Доколку PCI бил изведен, пациентите примале интравенозно фондапаринукс (фондапаринукс пациенти) или адаптирано спрема тежината интравенозен UFH (еноксапарин пациенти) како дополнителна терапија, зависно од времето од последната супкутана доза и планирано користење на GP IIb/IIIa инхибитор. Просечната возраст на пациентите била 67 години и приближно 60% биле најмалку на 65 годишна возраст. Приближно 40% и 17% од пациентите имале лесна (креатинин клиренс ≥ 50 до < 80 ml/min) или умерена (креатинин клиренс ≥ 30 до < 50 ml/min) ренална инсуфициенција, соодветно.

Примарниот заклучок бил комбинација од умрени, миокардијални инфаркти (MI) и рефракторна исхемија (RI) во тек на 9 дена од рандомизација. Кај пациентите во фондапаринукс групата 5,8% доживеале несакана реакција до Ден 9 во споредба со 5,7% за еноксапарин третирани пациенти (степен на ризик 1,01, 95%CI, 0,90, 1,13, еднострана неинфериорна p вредност=0,003).

До ден 30, инциденцата на сите смртни случаи била значително редуцирана од 3,5% на еноксапарин на 2,9% на фондапаринукс (степен на ризик 0,83, 95% CI, 0,71; 0,97, p=0,02). Ефектот на инциденцата на MI и RI не бил статистички различен помеѓу фондапаринукс и еноксапарин третирани групи.

На Ден 9 инциденцата на големо крварење кај пациенти на фондапаринукс и еноксапарин бил 2,1% и 4,1% соодветно (степен на ризик 0,52, 95% CI, 0,44; 0,61, $p < 0,001$).

Ефикасноста на заклучоците и резултатите за големите крварења биле во склад наспроти претходно специфицираните подгрупи како што се пациенти кои се постари, пациенти со ренални оштетувања, тип на конкомитантни инхибитори на агрегацијата на тромбоцити (аспирин, тиенопиридини или GPIIb/IIIa инхибитори).

Подгрупата на пациенти третирани со фондапаринукс или еноксапарин кои се подложиле на PCI, кај 8,8% и 8,2% од пациентите соодветно, настапила смртност/MI/RI во тек на 9 дена од рандомизацијата (степен на ризик 1,08, 95% CI, 0,92; 1,27). Кај оваа подгрупа инциденцата на големи крварења кај пациенти на фондапаринукс и еноксапарин на Ден 9 била 2,2% и 5,0% соодветно (степен на ризик 0,43, 95% CI, 0,33; 0,57).

Кај лица кои подлежат на PCI инциденцата на тромб воден од катетер била 1,0% наспроти 0,3% кај лицата на фондапаринукс наспроти еноксапарин, соодветно.

Третман на нестабилна ангина (UA) или миокардијален инфаркт без ST сегментна елевација (NSTEMI) кај пациенти кои подлежат на субсеквентна PCI со дополнителна UFH

Во отворена студија од 3235 пациенти со висок ризик UA/NSTEMI планирани за ангиографија и третирани со фондапаринукс (OASIS 8/FUTURA), 2026 пациенти индицирани за PCI биле рандомизирани да примат еден од двата двојно слепи дозни режими на дополнителен UFH. Сите вклучени пациенти примиле фондапаринукс 2,5 mg супкутано, еднаш дневно, во временски период од 8 дена, или се до отпуштање од болница. Рандомизираните пациенти примиле или „ниски дози,, UFH режим (50 U/kg независно од планираното користење на GPIIb/IIIa; што не било водено според АСТ) или „стандардни дози,, UFH режим (без користење на GPIIb/IIIa 85 U/kg, АСТ водено, планирано користење на GPIIb/IIIa; 60 U/kg, АСТ водено) веднаш пред почетокот на PCI.

Основните карактеристики и времетраење на терапија со фондапаринукс биле споредливи во двете UFH групи. Кај лица рандомизирани со режим со „стандардната доза UFH,, или режим со „ниска доза UFH,, средната доза на UFH била 85 U/kg и 50 U/kg, соодветно.

Примарниот исход бил составен од пери-PCI (дефиниран како време на рандомизација до 48 часа по-PCI) проценети мајорни или минорни крварења, или мајорни васкуларни компликации на местото на апликација.



Резултати	Инциденца	Odds Ratio ¹ (95%CI)	p-вредност	
	Ниски дози UFH N = 1024	Стандардни доза UFH N = 1002		
Примарно				
Пери-PCI мајорно или минорно крварење, или мајорни васкуларни компликации на место на апликација	4,7%	5,8%	0,80 (0,54, 1,19)	0,267
Секундарно				
Пери-PCI мајорно крварење	1,4%	1,2%	1,14 (0,53, 2,49)	0,34
Пери-PCI минорно крварење	0,7%	1,7%	0,40 (0,16, 0,97)	0,042
Мајорни васкуларни компликации на место на апликација	3,2%	4,3%	0,74 (0,47, 1,18)	0,207
Пери-PCI мајорани крварења или смрт, MI или TVR на ден 30	5,8%	3,9%	1,51 (1,0, 2,28)	0,051
Смрт, MI или TVR на ден 30	4,5%	2,9%	1,58 (0,98, 2,53)	0,059

1: Odds ratio: ниски дози/стандардни дози

Note: MI – миокардијален инфаркт. TVR – таргетна реваскуларизација на крвни садови

Инциденцата на тромби настанати од водечки катетер била 0,1% (1/1002) и 0,5% (5/1024) кај пациенти рандомизирани со „стандардни дози“ и „ниски дози“ UFH соодветно за време на PCI.

Кај четири (0,3%) не-рандомизирани пациенти се појавил тромб во дијагностичкиот катетер за време на изведувањето на коронарната ангиографија. Кај дванаесет (0,37%) од вклучените пациенти се појавил тромб во артерискиот шит (sheath), од кои 7 биле пријавени за време на ангиографија и 5 биле пријавени за време на PCI.

Третман на миокардијален инфаркт со елевација на ST сегмент (STEMI)

OASIS 6 била двојно слепа, рандомизирана студија која ја проценувала безбедноста и ефикасноста на фондапаринукс 2,5 mg еднаш дневно, наспроти вообичаената нега (плацебо (47%) или UFH (53%)) кај приближно 12000 пациенти со STEMI. Сите пациенти примиле стандарден третман за STEMI, вклучувајќи примарен PCI (31%), тромболитици (45%) или без реперфузија (24%). Од пациентите третирани со тромболитици, 84% биле третирани со не-фибрин специфичен лек (примарно стрептокиназа). Средното времетраење на третманот бил 6,2 дена на фондапаринукс. Средната возраст на пациентите била 61 година и приближно 40% биле најмалку 65 години стари. Приближно 40% и 14% од пациентите имале лесно (креатинин клиренс ≥ 50 до < 80 ml/min) или умерено (креатинин клиренс ≥ 30 до < 50 ml/min) ренално оштетување, соодветно.

Примарниот заклучок бил мешавина од смртни случаи и повратен MI (ре-MI) во тек на 30 дена од рандомизацијата. Инциденцата на смртност /ре-MI на Ден 30 бил

значително редуциран од 11,1% за контролната група до 9,7 за фондапаринукс групата (степен на ризик 0,86, 95% CI, 0,77, 0,96, $p=0,008$). Во претходно дефинираниот слој споредувајќи го фондапаринукс со плацебо (пр. пациенти третирани со не-специфични фибринолитици (77,3%), без реперфузија (22%), специфични фибринолитици (0,3%), примарен PCI (0,4%), инциденцата на смртност/ре-MI на Ден 30 била значително редуцирана од 14% за плацебо до 11,3% (степен на ризик 0,80, 95% CI, 0,69, 0,93, $p=0,003$). Во претходно дефинираниот слој спореден фондапаринукс со UFH (пациенти третирани со примарен PCI (58,5%), специфични фибринолитици (13%), не-фибрин специфични литици (2,6%) и без реперфузија (25,9%), ефектите на фондапаринукс и UFH врз инциденцата на смртност/ре-MI на Ден 30 не била статистички различна: соодветно, 8,3% наспроти 8,7% (степен на ризик 0,94, 95% CI, 0,79, 1,11 $p=0,460$). Сепак, во овој слој, во подгрупата од назначената популација која подлежи на тромболиза или без реперфузија (пр. пациенти кои не подлежат на примарен PCI), инциденцата на смртност/ре-MI на Ден 30 била значително редуцирана од 14,3% на UFH до 11,5% со фондапаринукс (степен на ризик 0,79, 95% CI, 0,64, 0,98, $p=0,03$).

Инциденцата на сите смртни случаи на Ден 30 била значително редуцирана од 8,9% за контролната група до 7,8% во групата на фондапаринукс (степен на ризик 0,87, 95% CI, 0,77; 0,98, $p=0,02$). Разликата во морталитетот била статистички значителна во слој 1 (плацебо компаратор) но не и во слој 2 (UFH компаратор). Бенефитот од морталитет покажан во фондапаринукс групата бил одржан до крајот на follow up на Ден 180.

Пациенти кои биле ревакуларизирани со тромболитик, фондапаринукс значително ја редуцирал инциденцата на смртност/ре-MI на Ден 30 од 13,6% за контролната група до 10,9% (степен на ризик 0,79, 95% CI, 0,68; 0,93, $p=0,030$). Помеѓу овие пациенти иницијално не-реперфузирани инциденцата на смртност/ре-MI на Ден 30 била значително намалена од 15% за контролната група до 12,1% за фондапаринукс групата (степен на ризик 0,79, 95% CI, 0,65; 0,97, $p=0,023$). Кај пациенти третирани со примарен PCI инциденцата на смртност/ре-MI на Ден 30 не била статистички различна помеѓу двете групи [6,0% во фондапаринукс групата наспроти 4,8% во контролната група; степен на ризик 1,26, 95% CI, 0,96, 1,66].

До Ден 9, 1,1% од пациентите третирани со фондапаринукс и 1,4% од контролните пациенти искусиле тешка хеморагија. Кај пациенти кои примиле тромболитици, тешка хеморагија се појавила кај 1,3% од фондапаринукс пациентите и кај 2,0% од контролните. Кај пациенти кои иницијално не се реперфузирани, инциденцата од тешка хеморагија била 1,2% за фондапаринукс наспроти 1,5% за контролната група. За пациенти кои примарно добивале PCI, инциденцата од тешки хеморагии била 1,0% кај фондапаринукс и 0,4% кај контролната група.

Кај лица кои подлежат на примарна PCI инциденцата од тромб настанат од водечки катетер била 1,2% наспроти 0% кај фондапаринукс наспроти контролните лица, соодветно.

Ефикасните заклучоци и резултати кај тешки хеморагии биле во склад со претходно специфицираните подгрупи како што се постари пациенти, пациенти со ренално оштетување, тип на конкомитантни инхибитори на тромбоцитна агрегација (аспирин, тиенопиридины).



Третман на пациенти со акутна симптоматска спонтана суперфицијална венска тромбоза без истовремена длабока венска тромбоза (DVT).

Рандомизирана, двојно слепа, клиничка студија (CALISTO) вклучила 3002 пациенти со акутна симптоматска изолирана, спонтана суперфицијална венска тромбоза на долните екстремитети, најмалку 5 cm долга, потврдена со ултрасонографија со притисок. Пациентите не биле вклучени доколку имале истовремена DVT или суперфицијална венска тромбоза локализирана 3 cm од сафено-феморалниот спој. Пациентите биле исклучени доколку имале тешко хепатално нарушување, тешко ренално нарушување (креатинин клиренс < 30 ml/min), ниска телесна тежина (<50kg), активно канцер, симптоматска PE или неодамнешна историја за DVT/PE (<6 месеци) или суперфицијална венска тромбоза (<90 дена), или пак суперфицијална венска тромбоза асоцирана од склеротерапија или компликација на IV линија, или пак имале висок ризик од крварење.

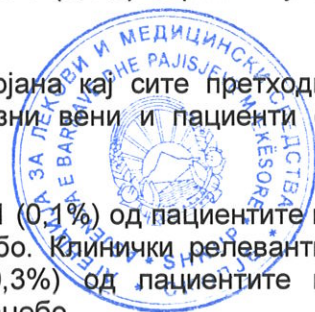
Пациентите биле рандомизирани да примаат фондапаринукс 2,5 mg, еднаш дневно, или плацебо во временски период од 45 дена, како дополнување на еластични чорапи (elastic stockings), аналгетици и/или топикални NSAIDS антиинфламаторни лекови. Следењето продолжило до Ден 77. Студиската популација била 64% жени, со просечна возраст од 58 години, 4,4% имале креатинин клиренс <50ml/min.

Резултатите за примарна ефикасност, мешавина од симптоматска PE, симптоматска DVT, продолжување на симптоматската суперфицијална венска тромбоза, повторно појавување на симптоматска суперфицијална венска тромбоза или смрт до Ден 47, биле значително намалени од 5,9% кај пациентите на плацебо до 0,9% кај тие кои примале фондапаринукс 2,5 mg (редукција на релативен ризик : 85,2%; 95%CI, 73,7% до 91.[p<0,001]. Инциденцата на секоја од тромбемболичните компоненти на примарниот исход, била значително редуцирана кај пациентите кои примале фондапаринукс и тоа: симптоматска PE [0(0%) наспроти 5 (0,3%) (p=0,031)], симптоматска DVT [3 (0,2%) наспроти 18 (1,2%); редукција на релативен ризик 83,4% (p<0,001), продолжување на симптоматска суперфицијална венска тромбоза [4 (0,3%) наспроти 51 (3,4%); редукција на релативен ризик 92,2% (p<0,001), повторно појавување на симптоматска суперфицијална венска тромбоза [5 (0,3%) наспроти 24 (1,6%); релативна редукција на ризикот 79,2% (p<0,001)].

Стапките на смртност биле ниски и слични помеѓу двете третирани групи со 2 (0,1%) смртни случаи во фондапаринукс групата наспроти 1 (0,1%) смртни случаи во групата третирана со плацебо.

Ефикасноста била одржувана до Ден 77 и била постојана кај сите претходно дефинирани подгрупи вклучувајќи пациенти со варикозни вени и пациенти со суперфицијална венска тромбоза лоцирана под коленото.

Големи крварења за време на третманот се појавиле кај 1 (0,1%) од пациентите на фондапаринукс и кај 1 (0,1%) од пациентите на плацебо. Клинички релевантни минорни крварења (non major) се појавиле кај 5 (0,3%) од пациентите на фондапаринукс и 8 (0,5%) од пациентите кои примале плацебо.



5.2. Фармакокинетски карактеристики

Апсорпција

По субкутано дозирање, фондапаринукс брзо и комплетно се апсорбира (апсолутна биорасположливост 100%). По единечна супкутана инјекција на фондапаринукс 2,5 mg кај млади, здрави субјекти, максималната плазматска концентрација (средно $C_{\max} = 0,34 \text{ mg/l}$) се постигнува за 2 часа по дозирањето. Плазма концентрациите на половина од средните $C_{\max}$ вредности се постигнуваат за 25 минути по дозирањето.

Кај повозрасни здрави лица по супкутана апликација, фармакокинетиката на фондапаринукс е линеарна во опсег од 2 до 8 mg. По еднократна дневна супкутана апликација, стабилна состојба на нивоата во плазмата се постигнува после 3 до 4 дена со 1,3 пати пораст за $C_{\max}$ и AUC.

Средната (CV%) стабилна состојба на фармакокинетските параметри проценети кај пациенти кои подлежат на операција на замена на колк и примаат фондапаринукс 2,5 mg еднаш дневно се: $C_{\max}$ (mg/l) -0,39 (31%), $T_{\max}$ (h)- 2,8 (18%) и $C_{\min}$ (mg/l)- 0,14 (56%). Кај пациенти со фрактура на колк, поврзано со зголемувањето на возраста, стабилната состојба на плазма концентрациите на фондапаринукс се: $C_{\max}$ (mg/l) -0,50 (32%), $C_{\min}$ (mg/l)- 0,19 (58%).

Дистрибуција

Волуменот на дистрибуција на фондапаринукс е ограничен (7-11 литри). *In vitro*, фондапаринукс е високо и специфично врзан за антитромбин протеин со дозно зависно плазма концентрациско врзување (98,6% до 97% во концентрационен опсег од 0,5 до 2 mg/l). Фондапаринукс не се врзува значително со други плазма протеини, вклучувајќи тромбоцитен фактор 4 (PF4).

Бидејќи фондапаринукс не се врзува значително за други плазма протеини различни од ATIII, не се очекуваат интеракции со други лекови, преку поместување во врзувањето на протеините.

Биотрансформација

Иако не е целосно евалуирана, нема податоци за метаболизмот на фондапаринукс и посебно нема податоци за формацијата на активни метаболити.

Фондапаринукс не ги инхибира CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4) *in vitro*. Затоа фондапаринукс не се очекува взаемно да дејствува со други лекови *in vivo* со инхибирање на метаболизмот посредуван со CYP.

Елиминација

Полуживот на елиминација ($t_{1/2}$) е приближно 17 часа кај здрави, млади лица и околу 21 час кај здрави, повозрасни лица. Фондапаринукс се екскретира до 64-77% преку бубрезите како непроменета компонента.

Посебни популации



Педијатриски пациенти – Фондапаринукс не е испитуван кај оваа популација за превенција од VTE или за третман на суперфицијална венска тромбоза или акутен коронарен синдром (ACS).

Постари пациенти- Реналната функција може да се намали со годините и затоа, капацитетот на елиминација на фондапаринукс може да се намали кај повозрасни. Кај пациенти >75 години кои подлежат на ортопедски хируршки зафат, проценетиот плазма клиренс бил 1,2 до 1,4 пати понизок отколку кај пациенти <65 години.

Ренално нарушување- Споредено со пациенти со нормална ренална функција (креатинин клиренс > 80 ml/min), плазма клиренсот е 1,2 до 1,4 пати понизок кај пациенти со лесно ренално нарушување (креатинин клиренс од 50 до 80 ml/min) и во просек 2 пати пониско кај пациенти со умерено ренално нарушување (креатинин клиренс 30 до 50 ml/min). Кај тешко ренално нарушување (креатинин клиренс < 30 ml/min), плазма клиренсот е приближно 5 пати понизок отколку при нормална ренална функција. Соодветните терминални вредности на полуживот биле 29 часа кај умерена и 72 часа кај пациенти со тешко ренално нарушување.

Пол- не се забележани разлики во полот после прилагодување според телесната тежина.

Раса - Не се направени проспективни испитувања за фармакокинетските разлики кои се должат на расата. Сепак, во испитувањата изведени кај здрави доброволци во Азија (Јапонија) не се забележани разлики во фармакокинетскиот профил во споредба со здрави доброволци од белата раса. Слично, не се забележани разлики во плазматскиот клиренс кај пациенти подложени на ортопедски хируршки зафати од црната раса и пациенти од белата раса.

Телесна тежина – Плазма клиренсот на фондапаринукс се покачува со телесната тежина (9% покачување на 10 kg).

Хепатално нарушување - Следејќи единечна, супкутана доза на фондапаринукс кај субјекти со умерено хепатално нарушување (Child-Pugh Category B), вкупниот (врзан и неврзан) C_{max} и AUC биле намалени за 22% и 39%, соодветно, во споредба со лица кои имаат нормална хепатална функција. Пониските плазматски концентрации на фондапаринукс се резултат на редуцирано врзување за ATIII секундарно на пониските ATIII плазматски концентрации кај субјекти со хепатално оштетување што резултирало со зголемен ренален клиренс на фондапаринукс. Последователно, неврзаните концентрации на фондапаринукс се очекува да останат непроменети кај пациенти со лесно до умерено хепатално оштетување и затоа не е потребно прилагодување на дозите базирано на фармакокинетиката.

Фармакокинетиката на фондапаринукс не е испитувана кај пациенти со тешко хепатално нарушување (види делови 4.2 и 4.4.).

5.3. Претклинички податоци за сигурноста

Не-клиничките податоци не покажуваат посебна опасност за луѓето врз основа на конвенционални студии за безбедносна фармакологија, токсичност со повторени



доза и генотоксичност. Студиите за животни се недоволни во однос на ефектите на токсичноста на репродукцијата поради ограничена експозиција.

ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1. Листа на ексципиенси

Натриум хлорид
Вода за инјекции
Хлороводородна киселина
Натриум хидроксид

6.2. Инкомпатибилност

Во отсуство на компатибилни студии, овој лек не смее да се меша со други лекови.

6.3. Рок на употреба

3 години.

Доколку фондапаринукс натриум се додаде на 0,9% физиолошки раствор (мини кеса) идеално е да се аплицира веднаш, но може да се чува на собна температура до 24 часа.

6.4. Посебни мерки на претпазливост за чување

Да се чува на температура до 25°C. Да не се замрзнува.

6.5. Природа и содржина на пакувањето

Тип 1 стаклено буренце (1 ml) прицврстено за 27 мерач x 12,7 mm игла и затворено со бромобутил или хлоробутил еластомер (заронет) затворувач.

Arixtra е достапна во пакувања од 2, 7, 10 и 20 претходно наполнети шприцови. Постојат 2 типа на шприцови:

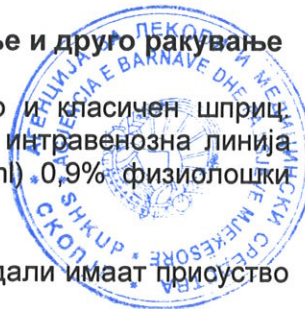
- шприц со син затворац и автоматски безбедносен систем
- шприц со син затворац и мануелен безбедносен систем

Сите пакувања не се присутни на сите марки.

6.6. Посебни мерки на предупредување за отстранување и друго ракување

Супкутаната инјекција се администрира на ист начин како и класичен шприц. Интравенозната апликација треба да биде преку постоечка интравенозна линија директно или со користење на мал волумен (25 или 50 ml) 0,9% физиолошки раствор (мини кеса).

Парентералните раствори треба да се прегледаат визуелно дали имаат присуство на честички или промена на бојата пред употреба.



Упатство за само-аплицирање со супкутана инјекција е вклучено во упатството за пациентот.

Заштитниот систем на иглите кај Arixtra претходно наполнети шприцови се дизајнирани со безбедносен систем за заштита од убод од иглата по инјектирањето на лекот.

Секој неискористен лек или потрошен материјал треба да се отстрани во согласност со локалните легислативи.

7. Податоци за носителот на решението за промет

МАКЕДОНИЈАЛЕК ДОО, Скопје
ул. Боца Иванова бр.1
1000 Скопје, Р.С. Македонија

8. Број на решение за ставање во промет

9. Датум на прво решение за ставање во промет

15-382/10 од 05.05.2010

10. Датум на ревизија на текстот
Март 2024

