

## Збирен извештај за особините на лекот ARIXTRA/АРИКСТРА

### 1. Име на лекот

Arixtra 7.5 mg/0,6 ml раствор за инјекции, претходно наполнет шприц

### 2. Квалитативен и квантитативен состав

Секој претходно наполнет шприц содржи 7,5 mg fondaparinux натриум во 0,6 ml раствор за инјекции.

Ексипиент(и): Содржи помалку од 1 ммол на натриум (23 mg) по доза и затоа се смета дека е без натриум.

За целосна листа на ексипиенти види секција 6.1.

### 3. Фармацевтска форма

Раствор за инјекции.

Растворот е бистар и безбоен до слабо жолтеникава течност.

### 4. Клинички податоци

#### 4.1. Терапевтски индикации

Третман на акутна длабока венска тромбемболија (DVT) и третман на акутна пулмонална емболија (PE) со исклучок на хемодинамски нестабилни пациенти или пациенти кои имаат потреба од тромболиза или пулмонална емболектомија.

#### 4.2. Дозирање и начин на употреба

Препорачаната доза на fondaparinux е 7,5 mg (пациенти со телесна тежина  $\geq 50$ ,  $\leq 100$  kg) еднаш на ден администрирано преку супкутана инјекција. За пациенти со телесна тежина  $< 50$  kg, препорачаната доза е 5 mg. За пациенти со телесна тежина  $> 100$  kg, препорачаната доза е 10 mg.

Третманот треба да се продолжи најмалку 5 дена и додека адекватната орална антикоагулација е поставена (Интернационално Нормализирано коефициент 2 до 3). Додатна орална антикоагулантен третман треба да биде инициран што е можно порано и вообичаено во рок од 72 часа. Просечното времетраење на администрација во клинички студии било 7 дена и клиничкото искуство за третман по 10 дена е лимитирано.

#### Специјални популации

*Повозрасни пациенти*- не е потребно прилагодување на дозата. Кај пациенти  $\geq 75$  години, fondaparinux треба да се користи внимателно затоа што реналната функција опаѓа со годините (види секција 4.4).



*Ренално оштетување*- Fondaparinux треба да се користи внимателно кај пациенти со умерено бубрежно оштетување (види секција 4.4).

Не постои искуство во подгрупата на пациенти со висока телесна тежина (> 100 kg) и умерено ренално оштетување (креатинин клиренс 30-50 ml/мин). Во оваа подгрупа, по иницијална доза од 10 mg на ден, редукција на дневната доза до 7,5 mg може да се земе во предвид, базирано на фармакокинетскиот модел (види секција 4.4).

Fondaparinux не треба да се користи кај пациенти со тешко бубрежно оштетување (креатинин клиренс <30 ml/мин) (види секција 4.3).

*Хепатално оштетување* – Не е потребно дозно прилагодување кај пациенти со лесно до умерено хепатално оштетување. Кај пациенти со тешко хепатално оштетување, fondaparinux треба внимателно да се користи затоа што оваа група на пациенти не е испитувана (види секција 4.4 и 5.2).

*Деца* - Fondaparinux не се препорачува кај деца под 17 години затоа што не постојат податоци за безбедноста и ефикасноста.

#### Начин на употреба

Fondaparinux се администрира со длабока супкутана инјекција додека пациентот лежи. Страната на апликација треба да биде помеѓу левиот и десниот антеролатерален и левиот и десниот постеролатерален абдоминален ѕид. За да се избегне губење на лекот, кога се користат претходно наполнети шприцови, не го истиснувајте меурчето на воздух пред инјектирањето. Целата должина на иглата треба да се внесе перпендикуларно во кожниот набор држен помеѓу палецот и показалецот; кожниот набор треба да се држи за време на инјектирањето.

За додатни информации во врска со користењето, ракувањето и отстранувањето види секција 6.6.

#### **4.3. Контраиндикации**

- Хиперсензибилност на активната супстанца или на некој од ексипиените,
- активно, клинички значајно, крварење,
- акутен бактериски ендокардитис,
- тешка ренална инсуфициенција дефинирана со креатинин клиренс < 30 ml/мин.

#### **4.4. Мерки на претпазливост и посебни предупредувања:**

Fondaparinux е наменет само за супкутано користење. Не треба да се администрира интрамускулно.

Постои лимитирано искуство од третирањето на fondaparinux кај хемодинамски нестабилни пациенти и отсуство на искуство кај пациенти кои имаат потреба од тромболиза, емболектомија или внесување на филтер во вена кава.

#### *Хеморагии*

Посебно внимание при користење на Fondaparinux кај пациенти кои имаат зголемен ризик од крварење, како кај пациенти со конгенитални или стекнати крварења (на пр. број на тромбоцити  $< 50,000/ \text{mm}^3$ ), активно улцеративно гастроинтестинално заболување и неодамнешно интрекранијално крварење или непосредно по операција на мозок, рбетен мозок или око и кај посебни групи на пациенти кои се наведени подолу.

Како и за другите антикоагуланти, fondaparinux треба да се користи со внимание кај пациенти кои неодамна биле подложени на хируршки зафат ( $< 3$  дена) и само една хируршка хемостаза била поставена.

Лековите кои може да го зголемат ризикот од крварење не треба да се администрираат заедно со fondaparinux. Овие лекови ги вклучуваат дезирудин, фибринолитички лекарства, GP IIb/IIIa рецепторни антагонисти, хепарин, хепариноиди или ниско молекуларен хепарин (LMWH). За време на третман на VTE, конкомитантна терапија со витамин К антагонисти треба да се администрира во согласност со информациите на секција 4.5. Други антиромбоцитни лекови (ацетилсалицилна киселина, дипиридамоп, сулфинпиразон, тиклопидин или клопидогрел) и NSAID треба да се користат внимателно. Доколку е неопходно потребна коадминистрација, неопходно е внимателно набљудување на пациентот.

#### *Спинална /Епидурална анестезија*

Кај пациенти кои примаат fondaparinux за третман на VTE, не треба да користат спинална /епидурална анестезија во случај на хируршка интервенција.

#### *Повозрасни пациенти*

Повозрасната популација е со зголемен ризик од крварење. Бидејќи реналната функција опаѓа со возраста, повозрасните пациенти може да манифестираат редуцирана елиминација и зголемено изложување со fondaparinux (види секција 5.2). Инциденцата на крварења кај пациенти кои го примаат препорачаниот режим за третман на DVT или PE и се на возраст  $< 65$  години, 65-75 години и  $> 75$  години била 3,0%, 4,5% и 6,5% соодветно. Соодветна инциденца кај пациенти кои примаат препорачан режим на еноксапарин во третман на DVT била 2,5%, 3,6% и 8,3% соодветно, додека инциденцата кај пациенти кои примаат препорачан режим на UFH во третман на PE била 5,5%, 6,6% и 7,4%, соодветно.

Fondaparinux треба да се користи со внимание кај повозрасни пациенти (види секција 4.2).

#### *Ниска телесна тежина*

Клиничко искуство кај пациенти со телесна тежина  $< 50$  kg е ограничено. Fondaparinux треба да се користи со внимание во дневни дози од 5 mg кај овие пациенти (види секција 4.2 и 5.2).

#### *Ренална инсуфициенција*

Ризикот од крварења се зголемува со зголемување на реналното оштетување. Fondaparinux главно се екскретира од страна на бубрежите. Инциденцата на крварења кај пациенти кои ја примаат препорачаната доза во третманот на DVT или PE со нормална ренална функција, лесно ренално оштетување, умерено ренално оштетување и тешко ренално оштетување била 3,0% (34/1,132), 4,4%



(32/733), 6.6%(21/318) и 14.5% (8/55) соодветно. Соодветна инциденца кај пациенти кои примаат препорачана доза на еноксапарин во третман на DVT била 2.3%(13/559), 4.6% (17/368), 9.7%(14/145) и 11.1%(2/18) соодветно и кај пациенти кои примале препорачана доза на нефракциониран хепарин во третманот на PE била 6.9% (36/523), 3.1% (11/352), 11.1% (18/162) и 10.7% (3/28), соодветно.

Fondaparinux е контраиндициран кај тешко ренално оштетување (креатинин клиренс < 30 ml/мин) и треба да се користи со внимание кај пациенти со умерено ренално оштетување (креатинин клиренс 30-50 ml/мин). Времетраењето на третманот не треба да го надмине времетраењето на клиничката студија (средно 7 дена) (види дел 4.2, 4.3 и 5.2).

Не постои искуство кај подгрупите на пациенти со голема телесна тежина (> 100 kg) и умерено ренално оштетување (креатинин клиренс 30-50 ml/мин). Fondaparinux треба да се користи внимателно кај овие пациенти. По иницијална доза од 10 mg дневна доза може да се разгледа редукција на дозата на 7,5 mg, базирано на фармакокинетскиот модел (види секција 4.2).

#### *Тешко хепатално оштетување*

Користењето на fondaparinux треба со внимание да се разгледа заради зголемениот ризик од крварење при дефицит на фактори за коагулација кај пациенти со тешки хепатални оштетувања (види секција 4.2).

#### *Пациенти со хепарин индуцирана тромбоцитопенија (HIT)*

Fondaparinux треба да се користи внимателно кај пациенти со историја на HIT. Ефикасноста и безбедноста на fondaparinux не се испитувани кај пациенти со HIT тип II. Fondaparinux не се врзува со тромбоцитниот фактор 4 и не реагира вкрстено со сера кај пациенти со хепарин индуцирана тромбоцитопенија (HIT) тип II. Сепак, ретки спонтани рапорти на HIT кај пациенти со fondaparinux биле пријавени. До денес причинска поврзаност помеѓу третманот со fondaparinux и појавата на HIT не е поставена.

### **4.5. Интеракции со други лекови или други форми на интеракција**

Ризикот од крварење се зголемува со конкомитантна администрација на fondaparinux и лекови кои може да го зголемат ризикот од крварење (види секција 4.4)

Во клинички студии изведени со fondaparinux, орални антикоагуланти (варфарин) не пројавуваат интеракција со фармакокинетиката на fondaparinux; при 10 mg дози користени во студиите на интеракција, fondaparinux не алијаел на на антикоагулантната мониторинг активност (INR) на варфарин.

Инхибиторите на тромбоцити (ацетилсалицилна киселина), NSAID (пироксикам) и дигоксин не прават интеракција со фармакокинетиката на fondaparinux. При 10 mg дози користени во студии на интеракции, fondaparinux не влијаел на времето на крварење при третман со ацетлсалицилна киселина или пироксикам ниту пак на фармакокинетиката на дигоксин при состојба на рамнотежа.

#### 4.6. Употреба за време на бременост и лактација

Не постојат клинички податоци за експозиција кај трудници. Заради лимитираната експозиција, податоците од студии кај животни за бременост, ембрио/фетален развој, породување и постнатален развој се инсуфициентни. Fondaparinux не треба да се препишува на бремени жени доколку не е неопходно.

Fondaparinux се екскретира во млекото на стаорци но не е познато дали fondaparinux се екскретира во хуманото млеко. Не се препорачува доене за време на третман со fondaparinux. Сепак оралната апсорпција кај детето е малку веројатна.

#### 4.7 Влијание врз способноста за возење или ракување со машини

Не се изведени студии за влијанието врз способноста за возење и ракување со машини.

#### 4.8 Несакани дејства

Безбедноста на fondaparinux е евалуирана кај 2,517 пациенти третирани од венска тромбемболија со fondaparinux просечно 7 дена. Најчестите несакани ефекти биле компликации од крварења (види секција 4.4).

Несаканите реакции пријавени од страна на испитувачот како со најголема веројатност поврзани со fondaparinux се присутни во секоја фреквентна група (многу чести  $\geq 1/10$ , чести  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ , помалку чести (невообичаено)  $\geq 1/1,000$  до  $< 1/100$ , ретки  $\geq 1/10,000$  до  $< 1/1,000$ , многу ретки  $< 1/10,000$ ) и класификацијата по органски системи е според опаѓачка сериозност.

Класификација по системи MedDRA	Несакани ефекти кај пациенти третирани од VTE <sup>1</sup>
Пореметување во крвта и лимфниот систем	<i>чести:</i> крварења (гастроинтестинални, хематурија, хематоми, епистакси, хемоптизии, утеро-вагинални хеморагии, хемартрози, окулар, пурпура, модрици). <i>помалку чести:</i> анемија, тромбоцитопенија <i>ретки:</i> останати крварења (хепатални, ретроперитонеални, интракраниални /интрацеребрални), тромбоцитопенија.
Пореметување во имун систем	<i>ретки:</i> алергиски реакции
Пореметување во метаболизам и исхрана	<i>ретки:</i> растечки не-протеински азот (Npr) <sup>2</sup>



Пореметување во нервен систем	<i>помалку чести:</i> главоболка <i>ретки:</i> вртоглавица
Гастроинтестинални пореметувања	<i>помалку чести:</i> гадење, повраќање
Хепатобилијарни пореметувања	<i>помалку чести:</i> абнормална хепатална функција
Пореметување на кожа и поткожно ткиво	<i>ретки:</i> еритематозен раш
Општи пореметувања и состојба од страна на администрацијата	<i>помалку чести:</i> болки, едеми <i>ретки:</i> реакција на местото на инјектирање

- (1) Изолирани несакани ефекти не се земени во предвид со исклучок на тие кои биле медицински релевантни.
- (2) Нрп е објаснување за не-протеински азот како што е уреа, уреична киселина, аминокиселина и др.

#### 4.9 Предозирање

Дозите на fondaparinux над препорачаните може да доведат до зголемен ризик од крварења. Не постои антидот на fondaparinux.

Предозирање поврзани со компликации од крварења треба да доведат до прекинување на третманот и да се бара примарната причина. Иницијација за соодветна терапија како што е хируршка хемостаза, замена на крв, трансфузија со свежа плазма, плазмафераза треба да се земат во предвид.

## 5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

### 5.1 Фармакодинамски карактеристики

Фармакотерапевтска група : антиромботичен агент  
АТС код: B01AX05

#### Фармакодинамски ефекти

Fondaparinux е синтетски и селективен инхибитор на активираниот фактор X (Xa). Антиромботската активност на fondaparinux е резултат на антиромбин III (антиромбин) посредувана селективна инхибиција на фактор Xa. Со врзувањето на селективноста за антиромбин, fondaparinux ја зајакнува (за 300 пати) почетната неутрализација на фактор Xa со антиромбин. Неутрализацијата на фактор Xa ја прекинува каскадната коагулација на крвта и ги инхибира двете тромбин формации и развојот на тромбот. Fondaparinux не го инактивира тромбин (активиран фактор II) и нема ефекти врз тромбоцитите.

При терапевтски дози, fondaparinux 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) тест во плазма, време без крварење или фибринолитичка активност. Сепак, ретки спонтани рапроти на aPTT пролонгација се пријавени. При повисоки дози, умерени промени во aPTT може да се појават. При 10 mg дози користени во интеракциски студии, fondaparinux не влијае значително на антикоагулантската активност (INR) на варфарин.

Fondaparinux не реагира вкрстено со сера од пациентите со хепарин индуцирана тромбозитопенија.

### Клинички студии

Клиничкиот програм со fondaparinux при третман на венска тромбемболија била дизајнирана да ја демонстрира ефикасноста на fondaparinux за третман на длабока венска тромбоза (DVT) и пулмонарен едем (PE). Над 4.874 пациенти биле вклучени во студијата во контролирана фаза II и III од клиничките студии.

#### *Третман на длабока венска тромбоза*

Во рандомизирана, двојно слепа, клиничка студија кај пациенти со потврдена дијагноза на акутна симптоматска DVT, fondaparinux 5 mg (телесна тежина < 50 kg), 7,5 mg (телесна тежина  $\geq 50 \text{ kg} \leq 100 \text{ kg}$ ) или 10 mg (телесна тежина > 100 kg) SC еднаш на ден бил споредуван со еноксапарин натриум 1 mg/kg SC два пати на ден. Вкупно 2.192 пациенти биле третирани; за двете групи, пациентите биле третирани најмалку 5 дена па се до 26 дена (просечно 7 дена). Двете третирани групи примиле витамин К антагонистичка терапија вообичаено иницирана во рок од 72 часа по првата администрација на лекот во студијата и се продолжува до 90 +/- 7 дена, со редовно дозно прилагодување за да се постигне INR 2-3. Целта била да се искombинира потврдена симптоматска рекурентна не фатална VTE и фаталната VTE пријавена до ден 97. Третманот со fondaparinux бил демонстриран да биде не-инфериорен на еноксапарин (VTE стапка 3,9% и 4,1%, соодветна).

Крупни крварења за време на иницијалниот период на третирање биле набљудувани кај 1.1% од пациентите на fondaparinux споредено со 1.2% на еноксапарин.

#### *Третман на пулмонарен едем*

Рандомизирана, отворена, клиничка студија била спроведена кај пациенти со акутен симптоматски PE. Дијагнозата била потврдена со објективно тестирање (белодробен скен, пулмонарна ангиографија или КТ скен). Пациентите кои имаат потреба од тромболиза или емболиектомија или филтер на вена кава биле исклучени. Рандомизирани пациенти можело претходно да бидат третирани со UFH за време на скрининг фазата, но биле исклучени пациенти кои биле третирани повеќе од 24 часа со терапевтска доза на антикоагулант или со неконтролирана хипертензија. Fondaparinux 5 mg (телесна тежина < 50 kg), 7,5 mg (телесна тежина  $\geq 50 \text{ kg} \leq 100 \text{ kg}$ ) или 10 mg (телесна тежина > 100 kg) SC еднаш на ден биле споредени со нефракциониран хепарин IV болус (5.000 IU) следено со континуирана IV инфузија прилагодена да ја одржи 1,5-2,5 пати aPTT контролна вредност. Вкупно 2.184 пациенти биле третирани; за двете групи, пациентите биле третирани најмалку 5 дена па до 22 дена (средно 7 дена). Двете третирани групи



примиле витамин К антагонистичка терапија вообичаено започната во рок од 72 часа по првата администрација на студискиот лек и продолжено до до 90 +/- 7 дена, со редовно дозно прилагодување за да се постигне INR 2-3. Целта била да се искombинира потврдена симптоматска рекурентна не фатална VTE и фаталната VTE пријавена до ден 97. Третманот со fondaparinux бил демонстриран да биде не-инфериорен на нефракциониран хепарин (VTE стапка 3,8% и 5,0%, соодветна).

Крупни крварења за време на иницијалниот период бил забележан кај 1,3% од fondaparinux пациентите, споредено со 1,1% кај пациентите на нефракциониран хепарин.

## 5.2. Фармакокинетски карактеристики

Фармакокинетиката на fondaparinux натриум е оделена од fondaparinux плазма концентрациите квантифицирани преку анти Ха факторната активност. Само fondaparinux може да се користи да се калибрира анти-Ха проценката (интернационалните стандарди на хепарин или LMWH не се соодветни за оваа употреба). Како резултат на тоа концентрацијата на fondaparinux е искажана во милиграми (mg).

### Апсорпција

По супкутано дозирање, fondaparinux брзо и комплетно се апсорбира (апсолутна биорасположливост 100%). По единечна супкутана инјекција на fondaparinux 2,5 mg кај млади, здрави субјекти, максималните плазматски концентрации (средно  $C_{max} = 0,34$  mg/l) се постигнуваат по 2 часа по дозирањето. Плазма концентрациите на половина од средите  $C_{max}$  вредности се постигнуваат за 25 минути по дозирањето.

Кај повозрасни здрави субјекти по супкутана апликација, фармакокинетиката на fondaparinux е линеарна и се движи од 2-8 mg. По еднократна s.c. апликација состојбата на динамична рамнотежа се постигнува за 3 до 4 дена со пораст за  $C_{max}$  и AUC за 1.3 пати.

Средната (CV%) состојба на рамнотежа фармакокинетски параметри проценети кај пациенти кои подлежат на трансплантација на колк и примаат fondaparinux 2,5 mg еднаш на ден се :  $C_{max}$  (mg/l) -0,39 (31%),  $T_{max}$  (ч)- 2,8 (18%) и  $C_{min}$  (mg/l)- 0,14 (56%). Кај пациенти со фрактура на колк, поврзано со покачувањето на возраста, fondaparinux состојба на рамнотежа плазма концентрации се :  $C_{max}$  (mg/l) -0,50 (32%),  $C_{min}$  (mg/l)- 0,19 (58%).

Кај DVT и PE третман, пациентите кои примаат fondaparinux 5 mg (телесна тежина < 50 kg), 7.5 mg (телесна тежина  $\geq 50$  kg  $\leq 100$  kg вклучително) и 10 mg (телесна тежина > 100 kg) еднаш на ден, прилагодување на дозата према телесната тежина обезбедува слично изложување кај сите категории на пациенти со различна тежина. Средниот (CV%) состојба на рамнотежа фармакокинетски параметарска проценка на fondaparinux кај пациенти со VTE кои ја примаат fondaparinux препорачана доза еднаш на ден е ;  $C_{max}$ (mg/l)- 1,41 (23%),  $T_{max}$  (h)- 2,4 часа(8%) и  $C_{min}$  (mg/l) -0,52 (45%). Придружните 5 и 95 проценти се соодветно, 0.97 и 1.92 за  $C_{max}$ (mg/l) и 0.24 и 0.95 за  $C_{min}$  (mg/l).

### Дистрибуција

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

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

#### Метаболизам

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

Fondaparinux не ги инхибира CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4) *in vitro*. Затоа fondaparinux не се очекува за заемнодејствува со други лекови *in vivo* со инхибиција на CYP посредуван метаболизам.

#### Екскреција/Елиминација

Полупериодот на елиминација ( $t_{1/2}$ ) е приближно 17 часа кај здрави, млади субјекти и околу 21 час кај здрави, повозрасни пациенти. Fondaparinux се екскретира до 64 - 77 % од страна на бубрезите како непроменета компонента.

#### Посебни популации

**Педијатриски пациенти** – Fondaparinux не е испитуван кај оваа популација.

**Повозрасни пациенти**- Реналната функција може да се намали со годините и затоа капацитетот на елиминација на fondaparinux може да се намали кај повозрасни. Кај пациенти > 75 години кои подлежат на ортопедски хируршки, 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/мин), плазма клиренсот е 1.2 до 1.4 пати понизок кај пациенти со лесно ренално нарушување (креатинин клиренс 50 до 80 ml/мин) и во просек 2 пати понизок кај пациенти со умерено ренално нарушување (креатинин клиренс 30 до 50 ml/мин). Кај тешко ренално нарушување (креатинин клиренс < 30 ml/мин), 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.

**Телесна тежина**- Плазма клиренсот на fondaparinux се зголемува со телесната тежина (9% пораст на 10 kg).

**Пол**- не се забележани постојат разлики во полот при прилагодувањето спрема телесната тежина.

**Раса**- Не се направени проспективни испитувања за фармакокинетските разлики кои се должат по раса. Во испитувањата изведени на здрави доброволци во Азија



(Јапонија) не се забележани разлики во фармакокинетскиот профил во компарација со здрави доброволци од бела раса. Слично, не се забележани разлики во плазматскиот клиренс кај пациенти подложени на ортопедски хируршки зафати од црна и бела раса.

**Хепатално нарушување-** По единечна, супкутана доза на fondaparinux кај субјекти со умерено хепатално нарушување (Child-Pugh Category B), вкупниот  $C_{max}$  (врзан и неврзан) и AUC биле намалени за 22% и 39%, соодветно, во споредба со лица кои имаат нормална хепатална функција. Пониските плазматски концентрации на fondaparinux се резултат на редуцираното врзување за АТIII а секундарно во пониските АТIII плазматски концентрации кај субјекти со хепатално оштетување што резултирало со зголемен ренален клиренс на fondaparinux. Последователно, неврзани концентрации на fondaparinux 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 fondaparinux не е испитувана кај пациенти со тешко хепатално нарушување (види секција 4.2 и 4.4.).

### **5.3. Преклинички податоци за сигурноста**

Не-клинички податоци не покажуваат посебен ризик кај луѓе базирани на конвенционални студии за безбедност, фармакологија и генотоксичност. Студии за повторувачките дози и репродуктивната токсичност не покажале посебен ризик, но не обезбедиле ни адекватна документација за безбедносните граници заради ограничената експозиција кај животни.

## **ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ**

### **6.1. Листа на ексипиенси**

Натриум хлорид  
Вода за инјекции  
Хидрохлорична киселина  
Натриум хидроксид

### **6.2. Инкомпатибилност**

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

### **6.3. Рок на употреба, рок на употреба по реконституција на лекот или по отварање на оригиналното пакување**

3 години.

### **6.4. Начин на чување**

Да не се замрзнува.

### **6.5. Пакување (природа и содржина на пакувањето)**

Тип 1 стаклено буренце (1ml) прицврстено за 27 x 12.7 мм игли и затворено со хлоробутил еластомер plunger (заронет) затворувач.

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml е расположлива во пакувања од 2, 7, 10 и 20 претходно наполнети шприцови. Постојат 2 типа на шприцови:

- Шприц со магента боја затворувач и автоматски безбедносен систем
- Шприц со магента боја и мауелен безбедносен систем

Не сите пакувања се присутни на сите маркети.

#### **6.6. Упатство за употреба / ракување**

Супкутаната инјекција се администрира на ист начин како и класичен шприц.

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 да постои заштита од увод од иглата по инјектирањето на лекот.

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

Овој лек е само за единечна употреба.

#### **7. Податоци за носителот на решението за промет**

Клинрес фармација д.о.о. Загреб, Претставништво во Република Македонија  
Скопје  
ул. Арсо Мицков бр. 29  
1060 Скопје  
Р Македонија

#### **8. Број на решение за ставање во промет**

**9. Датум на прво решение за ставање во промет**  
15-384/10 од 05.05.2010



#### **10. Датум на ревизија на текстот** Март 2015